



Bijdrage tot de Pharmacologie van het hart.

J. BOEKE.

STELLINGEN.

Bijdrage tot de Pharmacologie van het hart.

BIJDRAGE

TOT DE

PHARMACOLOGIE VAN HET HART.

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN

DOCTOR IN DE GENEESKUNDE

AAN DE UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM,

OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS

Mr. D. JOSEPHUS JITTA,

Hoogleeraar in de Faculteit der rechtsgeleerdheid.

IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN IN DE AULA DER UNIVERSITEIT

op Dinsdag 9 Juli,

des namiddags ten 4 ure,

DOOR

JAN BOEKE,

geboren te HENGLO.

AMSTERDAM,
JOHANNES MÜLLER.

1901.

AAN MIJNE OUDERS.

Bij het einde van mijn Academischen studietijd is het mij een voorrecht U, Hoogleeraren en Doctoren der Philosophische en Medische Faculteiten, mijn oprechten dank te betuigen voor uw onderwijs.

In het bijzonder voel ik mij gedrongen U, Hooggeleerde DE VRIES, te danken voor al wat ik door uw bezielend onderwijs en als uw assistent heb geleerd, en voor de welwillendheid en vriendschap, die ik steeds van U mocht ondervinden.

U, Hooggeachte Promotor, Hooggeleerde PLACE, voor de hartelijke belangstelling, die gij steeds voor mij getoond hebt, het voorrecht als uw assistent onder uwe leiding in het Physiologisch Laboratorium werkzaam te mogen zijn, en voor den steun, waaraan gij het mij bij mijn werk nooit liet ontbreken.

U, Hooggeleerde VAN REES, voor uw onderwijs, de gastvrijheid die gij mij, ook voordat ik uw assistent werd, op uw Laboratorium hebt verleend, en de vriendschap, die ik ook buiten de Academie steeds van U heb ondervonden.

I N H O U D.

INLEIDING	blz. 1
---------------------	--------

HOOFDSTUK I.

Invloed van alcohol op het hart van koudbloedige dieren	» 19
a. van alcohol, subcutaan geïnjecteerd	» 21
b. van alcohol damp	» 27
c. van alcohol, in het bloed gebracht, op het kunst- matig doorstroomde hart	» 54

HOOFDSTUK II.

Invloed van alcohol op het hart van warmbloedige dieren	» 77
--	------

HOOFDSTUK III.

Invloed van muscarine en digitaline op het hart van koudbloedige dieren	» 86
Van muscarine	» 86
Van digitaline	» 108

Verklaring der Platen.

PLAAT I. Graphische voorstellingen behoorende bij de proeven over den invloed van alcohol damp op het uitgesneden rana-hart in Hoofdstuk II vermeld. De beteekenis der lijnen is op bladz. 35 en 36 aangegeven.

PLAAT II. Cardiogrammen, behoorende bij de proeven in Hoofdstuk III beschreven. Alle figuren zijn van dubbel gesuspendeerde uitgesneden rana-harten geregistreerd.

Fig. 1a. Te 2 uur 35 min. geregistr. vóór de vergiftiging met muscarine.

Fig. 1b. Te 2 uur 50 min. geregistr., het hart gedurende 10 minuten aan de werking van muscar. sulf. Merck blootgesteld.

Fig. 2a. 11 uur, 10 minuten vóór vergiftiging met muscarine.

Fig. 2b. 11 uur 28 min., 18 minuten na het begin der vergiftiging met muscarine-oplossing van Schmiedeberg (vijfmaal verdund).

Fig. 2c. 11 uur 34 min., 24 minuten na het begin der vergiftiging.

Fig. 3a. laatste kamercontracties, na inwerking van muscarine (Schmiedeberg) gedurende 20 minuten.

Fig. 3b. 5 min. later. Herstel door 1 % sulfas atropini.

Fig. 4a. Onderste curve 1 uur 52 min. begin muscarine-werking (Merck).
Bovenste curve 1 uur 54 min.

Fig. 4b. Onderste curve 1 uur 55 min.

Bovenste curve 1 uur 59 min.

Fig. 5. Bevestiging van het hart in het midden van den ventrikel. Door de eene lijn worden de contracties van de ventrikelpunt aangegeven, door de andere die van den boezem en van de ventrikelbasis.

Fig. 5a. 11 uur 35 min., eenigen tijd vóór muscarine-applicatie (Schmiedeberg).

Fig. 5b. 12 uur 15 min., 25 minuten na muscarine-applicatie.

Enkele As vallen uit.

Fig. 5c. 12 uur 50 min. Telkens valt eene As uit. Ook de ventrikelpunt volgt niet elke contractie der ventrikelbasis.

Fig. 6a. Geregistreerd nadat gedurende 17 minuten eene verdunde oplossing van digitaline op het hart heeft ingewerkt.

Fig. 6b. Één minuut later. Antiperistaltische contractie.

Fig. 7. Verlenging der kamersystole, nadat het hart gedurende 12 minuten aan de werking van digitaline is blootgesteld.

INLEIDING.

Dit proefschrift bevat eene reeks van experimenten, verricht om eenige vragen uit de pharmacologie en de physiologie van het hart der koudbloedige vertebraten nader te bestudeeren. Vooral is het de werking van aethylalcohol op het rana-hart, die in de volgende bladzijden beschreven wordt. In aansluiting daaraan worden eenige proeven omtrent de werking van alcohol op het zoogdierhart beschreven en eenige conclusies uit de proeven op het kikvorschhart getrokken, aan andere agentia op hunne juistheid getoetst. Het is echter geenszins als een afgesloten geheel te beschouwen. Daarvoor is het gebied te groot en was de tijd, waarover ik voor experimenteren beschikken kon, te kort.

Dat ik mij waagde op een gebied, dat reeds van zoo vele kanten bearbeid is, vond zijn grond in het feit, dat de omkeer, die in de laatste jaren in onze opvattingen over den oorsprong der hartsbewegingen tot stand gekomen is, ook voor de pharmacologie van het hart tal van nieuwe gezichtspunten biedt en nieuwe problemen stelt. Met het oog daarop schijnt het mij wenschelijk toe, den tegenwoordigen stand van de strijdvraag welke waarde voor de verklaring der hartbeweging aan de hartspiercellen en de hartganglien toe te kennen is, zoo kort mogelijk te schetsen en de voornaamste argumenten

tegenover elkaar te stellen, voordat aan het eigenlijke onderwerp der dissertatie begonnen wordt.

Vervolgt men de oude leer, dat de hartgangliencellen den normalen impuls voor de hartsbewegingen afgeven, tot haren oorsprong, dan vindt men dien reeds bij Johannes Müller, terwijl verder door Heine (1841) en door De Gorter *) hypothesen in denzelfden zin werden uitgesproken, en vooral door Volkmann er een vaste vorm aan gegeven werd.

Men wist, dat het hart een zenuwplexus in myo-, endo- en ectocard bezat; men zag, hoe de hartspiervezelen (de eigenlijke hartspiercellen werden eerst in 1861 door Weismann beschreven) dwarsgestreept waren; zij reageerden op elektrische en mechanische prikkels, vertoonden zich in hoofdeigenschappen aan dwarsgestreepte spiervezelen gelijkwaardig; men paste ook op de hartspier het principe toe, dat deze vezelen zich onder normale omstandigheden slechts onder den invloed van zenuwen contraheeren. Daar het uitgesneden hart echter nog een tijdlang in den normalen regelmatigen rhythmus doorklopte, moesten in het hart zelf nerveuze organen voorkomen. Toen nu door Ludwig, Remak, Bidder en Volkmann ganglienhoopen in het hart zelf gevonden werden, door Kölliker en anderen het verband tusschen zenuwvezels en gangliencellen werd aangetoond, en door Volkmann de onafhankelijkheid van het sympathisch zenuwstelsel van het centraalstelsel werd aangenomen, kreeg de theorie recht van bestaan. Door Budge, Kürschner en Volkmann werd eenparig aangegeven, dat, waar men het hart ook prikkelde, steeds de contractie aan de atriën begon; door Stannius werd aangetoond, dat na afsnoering en isoleering van de verschillende hartsdeelen, slechts die gedeelten rhythmische contracties bleven vertoonen, die gangliencellen bezaten; door Meissner

*) Volgens De Gorter prikkelen de zenuwen de hartspiercellen voortdurend. Door de contractie bij de systole worden de zenuwen gedrukt, de prikkel dus niet verder voortgeleid; hierdoor berooft de spier zich van den voor hare contractie noodigen prikkel, verslapt, de geleiding in de zenuwen wordt weer mogelijk, en hetzelfde spel herhaalt zich. Eene dergelijke opvatting, waarbij echter door de prikkeling van de zenuwen door de systole en de volgens het interferentieprincipe daaruit voortvloeiende remming de diastole verklaard wordt, vindt men in veel later tijd bij K. Kaiser. Zeitschr. f. Biologie Bd. XXVIII pag. 417—432 en XXIX pag. 203—226.

en Auerbach werden de naar hen genoemde gangliencellen bevattende zenuwplexus in den spierwand van het darmkanaal ontdekt; ook in ureter, blaas en uterus, kortom in alle van glad spierweefsel voorziene zich periodisch peristaltisch bewegende organen werden gangliencellen gevonden.

De reeds in 1846 door Ed. Weber beschreven remmingswerking van den vagus op het hart, de versnellende werking der acceleratoren door Ludwig en Cyon beschreven, de eenige jaren later door Coats en Nuel beschreven verzwakkende invloed van vagusprikkeling op den omvang en de kracht der systolen en op den hartsarbeid, de waarneming van Von Bezold, dat schadelijke invloeden, die slechts den sinus venosus troffen, het geheele hart tot stilstand brachten, waarnemingen door Gaskell zoo geformuleerd, dat over het algemeen slechts inwerkingen op den sinus venosus de frequentie der hartspulsaties konden veranderen, alles scheen de ganglientheorie te bevestigen.

In 1884 deelden Kronecker en Schmey mede, dat als men in het vrijgelegde normaal kloppende hondenhart een scherpe naald zoo instak, dat een zeer nauwkeurig omschreven plaats in het septum ventriculorum getroffen werd, plotseling de regelmatige contracties van den ventrikel ophielden en plaats maakten voor die fibrillaire trekkingen, die reeds door Ludwig, Hoffa, Gley e. a. na sterke electrische prikkeling van den ventrikel gezien en als »hartswollen" beschreven waren. Noch door hartsmassage en kunstmatige respiratie, noch door electrische prikkeling gelukte het Kronecker en Schmey een dergelijk hart weër tot normale pulsaties terug te brengen. Ook deze experimenten wezen volgens beide onderzoekers op een, waarschijnlijk van nerveuzen aard zijnde, coördinatiecentrum in het hart, dat de gecoördineerde bewegingen van de hartsdeelen beheerscht.

Ten slotte werd de ganglientheorie het uitgangspunt van eene reeks hypothesen, om de werking van verschillende chemische stoffen, die als vergiften voor het hart fungeeren, te verklaren. De werking van muscarine en atropine, van digitalis en strophantine, van nicotine, physostigmine, joodaldehyd, chloroform enz. vonden in de ganglientheorie eene

gereede verklaring; schemata werden met groote vaardigheid opgezet, en aan elke stof een of ander centrum in het hart toegewezen om er eene verlamme of prikkelende werking op uit te oefenen; — hoezeer ook in details veranderd, hier scherper omlijnd, daar in overeenstemming met nieuwere begrippen gebracht, de grondidee, de hartganglien oorzaak der hartcontracties, bleef dezelfde.

Toch gingen reeds vroeg stemmen op, die de gangliencellen het recht ontzegden op de hooge plaats, die zij in het schema der hartsbewegingen bekleedden.

Budge in Rud. Wagners Handwörterbuch der Physiologie, Schiff (met Valentin een der eersten, die op dit gebied methodisch experimenteerden) in zijn »Modus der Herzbewegung» (1850) erkenden hen niet als organen, die gecombineerde bewegingen kunnen beheerschen, en zochten de verklaring in prikkeling van motorische zenuwen; de gedachte aan een myogenen oorsprong der hartsbewegingen kwam echter niet bij hen op, en eerst Fick in eene vrijwel onbekend gebleven voordracht in 1868 gehouden, en vooral Engelmann in zijn bekend onderzoek over de oorzaken der spontane bewegingen van den ureter (1869) spraken deze gedachte onafhankelijk van elkaar uit. Door dit onderzoek kwam Engelmann tot de conclusie, dat het noch een impuls door gangliencellen gegeven, noch secretiedruk en prikkelingsprocessen van motorische zenuwen zijn, die de periodieke bewegingen van den ureter teweegbrengen, maar dat de oorzaak ligt in de automatische prikkelbaarheid van de spiermassa zelf, en de vergelijking van de uretercontracties met de hartpulsaties en met de contractieverschijnselen van darm- en blaaswand en de rhythmische contracties bij arterien waargenomen, doet ons zien, hoe toen reeds Engelmann het denkbeeld had opgevat en voor zichzelf tot klaarheid gebracht dat hij later op zoo schitterende wijze heeft uitgewerkt, dat ook de contracties van het normale volwassen hart op eigen automatie van de spiercellen berusten.

De argumenten, waarop in haren tegenwoordigen vorm de myogene leer steunt, zijn in hoofdzaak de volgende:

1°. pulseeren van ganglienvrije hartstukken en factoren die daarbij in het spel zijn.

Reeds in 1858 ontdekte Eckhard, dat bij den kikvorsch de geïsoleerde hartspunt, geheel ganglienvrij, door den galvanischen stroom tot rhythmische pulsaties kan gebracht worden. Door Heidenhain, Ludwig en zijne leerlingen, door Gaskell, Bernstein, Bowditch en vele anderen nader onderzocht, bleek dit verschijnsel langs verschillende wegen te voorschijn te roepen en zeer constant te zijn. Bernstein klemde bij het normaal kloppende hart door middel van een pincet met rond geslepen armen de hartspunt zoo af, dat slechts de physiologische samenhang verbroken was. De kamerbasis klopte dan door, de hartspunt, hoewel normaal met bloed gevuld, stond stil. Door verhooging van den bloedsdruk in de kamer geraakte zij echter in regelmatige rhythmische contracties, die eenigen tijd nadat de bloedsdruk weer tot de normale hoogte was teruggebracht, ophielden. Bowditch verbrak den physiologischen samenhang door afsnoering en daarna doorknippen van de ligatuur. Ook hij zag de hartspunt stilstaan tot den dood van het dier, doch door geringe prikkels in rhythmische contracties geraken. Volgens Merunowicz is zelfs de geringe prikkel, die arterieel konijnenbloed, met isotonische zoutsolutie verdund, oplevert, voldoende om de afgesnoerde hartspunt van rana na eenigen tijd weer tot pulseeren te brengen.

Gaskell, Langendorff e. a. toonden aan, hoe ook door chemische agentien, door verhooging van temperatuur, constanten stroom, de hartspunt tot pulseeren kan worden gebracht; Mac William vond dezelfde verschijnselen bij het visschenhart, Wesley Mills bij reptilien, Von Wittich, Tigerstedt, Woolbridge, Krehl en Romberg bij vogels en zoogdieren, kortom het bleek, dat de geheel ganglienlooze hartspunt alle voorwaarden voor rhythmische pulsaties in zich droeg.

In 1893 werd door Kaiser *) eene nieuwe poging gedaan om de zenuwvezelen, die in het hart verlopen, aansprakelijk

*) Zeitschr. für Biologie XXIX pag. 203—226.

te stellen voor het ontstaan van systole en diastole. Hij verklaarde daarbij voor onjuist, dat de afgesneden of afgesnoerde hartspunt op continueele prikkels met rhythmische pulsaties antwoordde. Zijne op onvoldoende gegevens en onjuiste waarneming berustende conclusies zijn echter al spoedig daarop door Langendorff *) gecritiseerd en weerlegd, en door hem zelf in eene tweede en derde verhandeling †) gedeeltelijk gewijzigd, gedeeltelijk teruggenomen. Wij komen later nog op zijn onderzoek terug.

2°. principe van geleiding door celcontact en uitgaan van de door een kunstmatigen prikkel opgewekte contractie bij het volwassen hart van de plaats van prikkeling, antiperistaltiek.

De bewering door Kürschner, Budge, Volkmann met zoo veel nadruk geuit, dat bij kunstmatige prikkeling van den ventrikel de op dien prikkel volgende contractie steeds van het atrium uitging, bleek bij nader onderzoek zelfs voor het krachtige levende hart onjuist te zijn.

Engelmann §) knipte bij het in situ kloppende kikvorschhart den ventrikel met een fijne schaar zoo in, dat de verschillende deelen slechts door een dunne strook samenhangen en alleen één der deelen met de ventrikelbasis verbonden was. Bij de spontane contractie volgende op eene boezemcontractie trok zich steeds, waar hij de insnijdingen ook maakte, het eerst samen het stuk, dat met de ventrikelbasis samenhang, daarna op de rij af de andere stukken, bij kunstmatige prikkeling steeds het eerst dat stuk, dat geprikkeld was. Hetzelfde constateerde hij bij visschen, reptilien en warmbloeders. Gaskell demonstreerde het eerst, door de beweging van boezem en kamer afzonderlijk te registreeren, bij het hart van kikvorschen en schildpadden de verschijnselen der antiperistaltiek, die trouwens reeds vroeger door Eckhard en Schiff waren gezien. Door Bernstein werd gevonden, dat als men door een uitgesneden hart, waarvan de sinus venosus is afgeknipt, dat dus stilstaat, een constanten stroom voert, het hart weer be-

*) Arch. f. d. ges. Physiologie LVII pag. 409—417.

†) Zeitschr. für Biologie XXX pag. 279—316 en XXXII pag. 1—20.

§) Th. W. Engelmann Proc. verb. Kon. Akad. W. te Amsterdam verg. 16 Dec. 1874.

gint te kloppen, en dat het daarbij slechts van de richting van den stroom afhangt, in welk deel de prikkelbaarheid het meest verhoogd wordt, van welk deel derhalve de contracties uitgaan. Door een wip met kruisdraden in den stroom te schakelen, kan men uiterst gemakkelijk den overgang van peristaltiek in antiperistaltiek aantoonen.

Ook voor de electriche verschijnselen, die de contractie vergezellen, liet zich hetzelfde aantoonen.

Bij het zoogdierhart, vooral bij neonaten, gelukte het Stanley Kent (1893) door prikkeling van den ventrikel regelmatige antiperistaltische contracties op te wekken, vooral als het hart in vagusstilstand verkeerde.

Al deze verschijnselen zijn volkomen verklaard, als men in de eerste plaats ook voor de hartspier de geleiding van den prikkel van de eene spiercel op de andere zonder tusschenkomst van zenuwen aanneemt, geleiding door celcontact, zooals die door Engelmann het eerst voor den ureter, later voor alle gladde spiervezels en voor trilhaarbeweging is aangenomen, en in de tweede plaats zich aansluit bij de opvatting van Gaskell, His en Engelmann, dat de graad van automatische prikkelbaarheid, die aan de hartspier in het eerste embryonale stadium, als nog geen gangliencellen zich hebben ontwikkeld, ook door de voorstanders der ganglienhypothese moet worden toegeschreven, in de latere perioden van ontwikkeling behouden blijft, en slechts aan eenige punten (veneuze ostien, groote hartvenen) verhoogd wordt, op andere plaatsen (hartspunt) dezelfde blijft 'of vermindert.

Dan is niet alleen verklaard, waarom de hartspunt, normaal niet automatisch pulseerende, door inwerkingen, die de prikkelbaarheid verhoogen, tot rhythmische pulsaties wordt gebracht, maar ook wordt dan duidelijk de mooie proef van Gaskell, die door kunstmatig bij het spontaan kloppende schildpaddenhart, de voeding en daarmee de prikkelbaarheid van den ventrikel te verhoogen, en die van den sinus en het atrium te verlagen, den rhythmischen impuls deed uitgaan van de kamer, zoodat volkomen regelmatige antiperistaltische pulsaties optraden.

3°. bestaan van spierbruggen tusschen atrium en ventrikel en eigenschappen daarvan.

Zoolang men meende, dat de spierwand van sinus venosus, atrium en ventrikel volkomen gescheiden was, leverde dit eene groote moeilijkheid op voor het verklaren van den overgang van den prikkel van het eene hartsdeel op het andere. In 1876 leverde echter Paladino het bewijs, dat bij het hart van menschen, honden, en eene reeks andere zoogdieren spierbundels zich van de boezemmusculatuur op verschillende plaatsen begeven naar de kamerspiercellen, zich daartegen aanleggen en er op de gewone wijze mede anastomoseeren. Het zijn fijne bundeltjes, meest vlak onder het endocard gelegen.

In 1882 en 1883 werd hetzelfde door Gaskell voor rana en testudo aangetoond. Hier verloopt een dikke spierbundel, bestaande uit spiervezelen van de beide atriën komende, in het midden van de basis dicht bij de insertie van het septum atriorum over de atrioventriculairgrens. Ook loopt volgens Engelmann (1894) een vrij dikke spierbundel van den ventrikel naar den bulbus en van den sinus venosus naar de atria.

Volgens Gaskell *) vertoonen de blockvezelen †) histologische kenmerken, die herinneren aan de structuur van de embryonale hartspiercellen. Ook physiologisch zijn zij met hooger spierautomatie toegerust dan de normale hartspiercellen; van hen gaan bij het uitgesneden hart de contracties uit. De langzame geleiding van den prikkel, die men in de blockvezelen moet aannemen, komt ook geheel met hun embryologisch karakter overeen. Immers, Fano en Badano vonden bij het uitgesneden hart van kippenembryonen van twee tot drie dagen de geleidingssnelheid in de spiersubstantie 11,5—3,6 m.M. per sec. (bij een temperatuur van 38° C.). Bij eene lengte van de blockvezelbundels van ± 1 m.M. en een normaal geleidingsvermogen van 5 m.M. per secunde zou dus de vertraging van de geleiding van boezem op kamer, die volgens Engelmann

*) Journ. of Physiology IV 1883 pag. 69—74.

†) Block is de naam door de Engelsche physiologen aan de verlangzaming der geleiding van sinus op atrium, atrium op ventrikel, ventrikel op bulbus aortae gegeven.

bij het normale kikvorschhart 0,15—0,3 sec. bedraagt, volkomen verklaard zijn.

In 1893 toonde Stanley Kent nog eens, vooral in de harten van pasgeboren zoogdieren, het bestaan van spierbruggen tusschen atrium en ventrikel aan, en in 1894 evenzoo Krehl en Romberg, vreemd genoeg zonder melding te maken van de ontdekkingen der vroegere onderzoekers.

Ten onrechte beweert Kölliker *), dat Paladino slechts overgangen vond van de spiervezelen van atrium en ventrikel op de atrioventriculairkleppen. Paladino geeft wel degelijk de nauwkeurige opgaven, die boven vermeld werden.

4°. ontstaan der hartganglien uit sensibele zenuwelementen.

In 1890 op het 9^{de} Congres voor interne geneeskunde en in 1893 meer uitgebreid in de Abhandlungen der Kön. Sachs. Gesellsch. d. Wissensch. deelde His mede, hoe het hem bij verschillende vertebratenembryonen gelukt was de ontwikkeling der hartganglien stap voor stap na te gaan. Hij kwam daarbij tot het besluit, dat de hartgangliencellen bij alle vertebraten uit den sympathicus (en deze weer uit de sensibele spinalganglien) ontstaan, dat zij bij visschen en batrachiers langs de venen van het hartmesenterium, bij vogels en zoogdieren langs de arterien in het hart ingroeien, en dat wel in een vrij laat embryonaal stadium, als zich de rhythmische pulsaties van het hart reeds met volkomen zuiverheid vertoonen. Hieruit volgt volgens His, dat de gangliencellen waarschijnlijk sensibele, in geen geval motorische functie bezitten, en dat men, als in rhythmisch zich bewegende organen gangliencellen worden aangetroffen, niet de oorzaak der rhythmische bewegingen direct in die elementen mag zoeken. Het schijnt mij echter een zeer zwak argument, uit dezen gemeenschappelijken aanleg te besluiten tot eene sensibele functie der sympathische ganglien. Al groeien zij eerst laat in het hart in, de afsplitsing is toch reeds op een zeer vroeg stadium tot stand gekomen.

5°. Proeven omtrent de functie der hartgangliencellen.

*) A. Kölliker. Sitzungsberichte der Phys. med. Gesellsch. zu Würzburg. No. 7, 1894 pag. 97—106.

Het blijft een feit, dat in vele (doch volstrekt niet in alle) deelen van het hart, die zich door een groote mate van automatische prikkelbaarheid kenmerken, gangliencellen in groot aantal zijn aangetoond. Kan men nu met Gaskell dit verband beschouwen »as simply an accidental relation, the heart being regarded as a modified longitudinal bloodvessel, the ganglion-cells remaining in their old situation in the less modified parts of the tube"? Dit schijnt mij wel wat te ver gedreven.

Uit de onderzoekingen van Knoll, Krehl, Elias en anderen bleek, dat de zenuwen van het hart een tropischen invloed op de spiersubstantie hebben, Gaskell zelf beschouwt de gangliencellen als tropisch voor de post-ganglionaire zenuwvezels vooral van den vagus, Goltz zag reflexen van boezem op kamer en op de willekeurige spieren bij koud- en warmbloeders. Zwaardemaker en Wooldridge stelden beiden in 1883 het bestaan van sensibele zenuwen voor den kamerwand bij hond en konijn vast; Muskens toonde in 1896 bij elektrische prikkeling van de hartspunt reflexen op het hart zelf aan, Engelmann ten slotte demonstreerde in 1900 een geheele reeks van reflexen, zoo positief als negatief, van verschillende lichaamsdeelen, van ingewanden en huid op het hart. Deze centrifugale, functioneele en tropische invloeden op de spiersubstantie, het daardoor mogelijk zijn van uitgebreide compensatorische processen tegenover uitwendige invloeden ontnemen aan de voorstanders der ganglienleer het verwijt, dat de leer der myogene hartsbeweging een zoo integreerend bestanddeel der physiologie van het hart als de reflexprocessen zijn, buiten hare beschouwing laat en voor hen geen plaats in haar systeem heeft opengelaten.

6°. Een middel om te beslissen langs welken weg bij de pulsatie de motorische impuls door het atrium naar den ventrikel wordt voortgeleid, is de snelheid dier voortplanting te meten. De langzaamste geleiding bij motorische zenuwen, die bekend is, is die bij de schaarspijzen van *homarus americanus*, in 1879 door Frédéricq en Van de Velde op 5000 à 6000 m.M. per sec. gesteld. Voor de ingewandszenuwen vond Chauveau bij zoogdieren 8200 m.M. per sec., voor den ischia-

dicus van den kikvorsch is volgens Helmholtz de geleidings-snelheid 27250 m.M. per sec. Zelfs voor de bleeke merglooze zenuwvezels van de kikvorschcornea vond Boekelman eene niet veel geringere geleidingssnelheid. Door middel van de suspensiemethode kon Engelmann nu aantoonen, dat de snelheid, waarmede de prikkels door den atriumwand naar den ventrikel geleid werden, slechts 150—80 m.M. per sec. bedroeg, waarden derhalve van dezelfde orde als de snelheid van directe prikkels in den spierwand van den ventrikel door Marchand, Page en Burdon-Sanderson reeds veel vroeger vastgesteld, en die het zeer waarschijnlijk maken, dat de geleiding van de prikkels langs de spiercellen, door celcontact, en niet langs de zenuwvezelen geschiedt.

Wel bracht in 1895 Kaiser in zijne reeds vroeger geciteerde verhandeling bedenkingen tegen de experimenten van Engelmann in het midden, en verklaarde hij Engelmann's metingen voor niet bewijzend en tengevolge van de nadeelen der door Engelmann gebruikte bipolaire prikkelingsmethode foutief, doch hij ziet daarbij over het hoofd, dat Engelmann zelf op verscheidene plaatsen de bezwaren van de bipolaire methode en de middelen om die volkomen op te heffen, bespreekt.

Toch is de geleiding door celcontact, zonder medewerking van motorische zenuwen, nog niet bewezen. In de aflevering van »Pflüger's Archiv'' van April 1901 beschrijft Nicola metingen van de snelheid van geleiding van de prikkels in de reukzenuwen van den snoek, zenuwen die bijna geheel mergloos zijn en door hunne groote lengte (30 m.M.) zich bij uitstek tot deze onderzoekingen leenen, en komt daarbij op grond van, voor zoover men kan nagaan, nauwkeurige proeven, tot de conclusie, dat de snelheid van geleiding in die zenuwen slechts 16—20 cM. per seconde bedraagt, eene snelheid dus ongeveer gelijk aan die, welke Engelmann voor de geleiding van den prikkel door den hartswand vond. Als men nu bedenkt, dat er in den spierwand van het hart een zeer rijk, fijnmazig netwerk van zenuwvezelen bestaat, dat overal de bundels der hartspiercellen en vezels volgt, dat geprikkeld wordt als men den spierwand prikkelt en doorsneden wordt

als men den spierwand doorsnijdt, en dat zulk een zenuw-netwerk waarschijnlijk in alle organen, waarvoor de geleiding door celcontact wordt aangenomen, bestaat, dan ziet men dat uit de geringe snelheid van geleiding van prikkels door den hartswand nog niet direct besloten mag worden tot eene geleiding van de prikkels door de spiercellen zelf.

7°. Verschijnselen der compensatorische rust en de wet der physiologische prikkelperiode. Refractaire periode.

De refractaire periode, door Marey in 1875 en 1876 voor de ventrikelmusculatuur van het kikvorschhart, tegelijk met de compensatoire pauze, waardoor bij het doen ontstaan van eene extrasystole het geheele aantal pulsaties in de tijds-eenheid niet wordt veranderd, vastgesteld, en beide door hem al dadelijk op hunne juiste, hooge waarde voor de hartsphysiologie geschat, werden na hem door tal van onderzoekers nader onderzocht en bij de verschillende hartsdeelen, bij koud- en warmbloedige vertebraten, aangetoond. Al spoedig na de ontdekking dezer verschijnselen door Marey rees de vraag op, of zij berusten op eene eigenaardigheid van de spiersubstantie of van het ganglienapparaat van het hart. Het middel om deze vraag op te lossen lag, meende men, voor de hand. Men behoefde slechts de ganglienvrije harts-punt door een der aangegeven middelen tot rhythmische pulsaties te brengen, en telkens door intercurrente prikkels eene extrasystole tot stand te doen komen. Met dit doel ging Dastre in 1882 den invloed na van kunstmatige prikkels op de door zeer snel intermitteerende inductiestroomen (dus gelijkstaande met continueele prikkeling) tot regelmatig pulseeren gebrachte harts-punt. Hij vond wel een duidelijke refractaire periode, doch de compensatoire rust bleef volkomen uit. Hieruit besloot Dastre: »la loi de l'uniformité du rythme est une propriété de l'appareil ganglionnaire du coeur”.

In zijne reeds vroeger vermelde »Untersuchungen, über die Ursachen der Rhythmicität der Herzbewegungen”, herhaalde Kaiser de onderzoekingen van Dastre en breidde ze uit. Ook hij kwam tot dezelfde conclusie. De compensatorische rust vond hij wel bij den door continueele prikkels tot rhythmisch

pulseeren gebrachten ganglienhoudenden ventrikel, niet bij de ganglienlooze hartspunt. Dit laatste werd door hem vooral aangevoerd tegen de stellingen van Engelmann, die in 1895 aangetoond had, dat de ganglienlooze hartspunt wel degelijk de compensatorische rust vertoonde, indien zij slechts niet door continue maar door rhythmisch elkaar opvolgende prikkels tot rhythmisch pulseeren werd gebracht, en daardoor de bewijzen van Dastre ontzenuwde. Gaat men nauwkeuriger de verhandeling van Kaiser na, dan blijkt zijne bewering slechts te steunen op twee gevallen, waarbij het zeer waarschijnlijk niet primaire pulsaties van den ventrikel waren, die hij waarnam, maar secundaire, van een gedeelte van het atrium uitgaande. Daarenboven vertoonen zijne curven op verre na niet die bijna mathematische regelmatigheid, die de curven en de daaruit afgeleide cijfers van Marey en Engelmann kenmerkt, en laat hij de extraprikkelingen veel te snel op elkaar volgen, zoodat de complicaties optreden die door Engelmann in '96 als gevolgen eener proefinrichting, die in vele richtingen foutief is, beschreven werden.

Een nog grooter belang kregen de verschijnselen der compensatorische rust toen het Engelmann gelukte, de bewegingen der groote hartsvenen graphisch te registreeren, en hij kon aantoonen, dat de intercurrente hartslag, dien men verkrijgt door bij het spontaan kloppende hart de vena cava (buiten de refractaire periode) door een inductieslag te prikkelen, wel door eene compensatoire pauze gevolgd wordt, doch dat bij het registreeren van de bewegingen der van het hart gescheiden venen de compensatorische rust na extra-prikkeling geheel ontbreekt. In verband met het feit, dat door locale verwarming van eene vena cava de rythme van het geheele hart versneld wordt, terwijl locale verwarming van den ventrikel zoo sterk, dat het weefsel er door verschrompelt, slechts verzwakkend op de ventrikelsystole werkt, en met vele andere feiten, die er allen op wijzen, dat de primaire impuls van de hartsbeweging van de inmondingsplaats der groote hartsvenen uitgaat, geeft dit ontbreken der compensatorische rust bij wel bestaan der refractaire periode een volkomen verklaring

van de waarnemingen van Dastre en Kaiser bij de ganglienlooze hartspunt. Hier aan de inmondingsplaats der groote hartsvenen, ontstaat de automatische rhythmische impuls, overal elders in het hart wordt hij slechts door geleiding door celcontact gegeven.

Hoe men zich nu het wezen der contractie voorstelt, moeilijk kan men zich denken, dat de prikkel daartoe werkelijk continu is, en de systole slechts door de daarmede samengaande voorbijgaande opheffing van contractiliteit en geleidingsvermogen het werkzaam zijn van dien prikkel verhindert. Een zoo ingrijpend moleculair proces kan niet zonder invloed blijven op die deeltjes van het protoplasma, die door hunne chemische omzettingen den prikkel leveren. Veel eenvoudiger is het, zich voor te stellen, dat ook het voortbrengen van de prikkelingsoorzaak door de contractie tijdelijk verhinderd wordt (Engelmann 1896). Spoedig herstelt zich dit, ook de prikkelbaarheid en het geleidingsvermogen, en een nieuwe contractie vindt plaats.

Zoodra dus contractiliteit en geleidingsvermogen hersteld zijn, zal die spiercel van de veneuze ostien uitgangspunt der nieuwe contractiegolf worden, in welke de spontane prikkels zich het snelst hebben gesommeerd tot eene hoogte, die voldoende is om eene contractiegolf tewegg te brengen. Deze tijd zal na eene extrasystole niet langer zijn dan na eene normale systole, — de compensatorische rust blijft uit. Brengen nu Dastre en Kaiser de ganglienlooze hartspunt door continuele prikkels tot rhythmisch pulseeren, dan werken die prikkels eenvoudig als verhooging van prikkelbaarheid, en de contracties zijn het gevolg van de automatische impulsen die zich nu tot eene werkzame hoogte kunnen verheffen, — de hartspunt bevindt zich dus in hetzelfde geval als de veneuze ostien, de compens. rust ontbreekt. Brengt men echter de hartspunt door rhythmische prikkels tot pulseeren, dan vervullen die prikkels de rol van de prikkelingsgolf, die bij het spontaan kloppende hart van het atrium aankomt — en de compens. rust na extrasystolen vertoont zich met volkomen regelmatigheid.

8°. Verschijnselen aan het overlevende zoogdierhart waargenomen.

Hoewel reeds in 1883 en '84 door Tigerstedt en Wooldridge regelmatige pulsaties van den afgesnoerden ventrikel van het hondehart beschreven werden, waarnemingen die door Krehl en Romberg in 1892 bevestigd en nader bestudeerd werden, zoo is het toch vooral Porter geweest, die in de laatste jaren het zoogdierhart in deze richting grondig onderzocht. Door den harts wand volgens de Langendorffsche methode te voeden, gelukte het hem, de hartspunt geheel te scheiden van de kamerbasis, alleen door de voedende coronairarterie er mede verbonden. De hartspunt bleef regelmatig pulseeren, en werd de kamerbasis door vagusprikkeling tot stilstand gebracht, dan klopte de aldus geïsoleerde hartspunt in den ouden rhythmus verder. Zelfs kleine gedeelten van den ventrikelwand kon hij op deze wijze isoleeren en gedurende meer dan een uur doen pulseeren. Ook voor het uitgesneden, overlevende zoogdierhart kon hij dus bewijzen, dat de rhythmische pulsaties myogenen oorsprong hebben.

Mag men nu deze conclusie direct overbrengen op het levende, onder normale omstandigheden kloppende, volwassen hart?

Het zijn *abnormale* prikkels, die in staat zijn, de geïsoleerde *hartspier* tot rhythmische pulsaties te brengen. De afgesnoerde hartspunt van rana blijft, als het hart in normale circulatie blijft, tot den dood van het hart absoluut in rust (Bernstein, Bowditch), door abnorme prikkels begint zij weer te kloppen.

De door Biedermann beschreven rhythmische contracties van den door curare aan zenuwinvloed onttrokken kikvorschspier in bepaalde chemische soluties, door Engelmann telkens aangevoerd als een argument voor de myogene leer, kan men ook als een bewijs aanvoeren hoe voorzichtig men moet zijn om, waar men bij een spier onder abnormale omstandigheden rhythmische contracties ziet optreden, hieruit de conclusie te trekken, dat de bewegingen in het normale leven ook myogenen oorsprong zouden hebben.

Verder wijzen de eigenaardige werkingen, die van zenuwvezelen bij verhoogde prikkelbaarheid uitgaan, er ook op, hoe

voorzichtig men moet zijn, bij afwezigheid van gangliencellen in een rhythmisch zich bewegend orgaan de automatie in de spier zelve te zoeken. Door de geheele hartspiermassa heen is een netwerk van zenuwvezelen verspreid. Waar men de spier prikkelt, prikkelt men ook de zenuwen, waar men de geïsoleerde hartspunt onder abnormale omstandigheden brengt, worden de zenuwen in dienzelfden toestand gebracht, en ik behoef slechts te wijzen op de proeven van Schiff, die bij spieren rhythmische contracties zag optreden juist als zij van het centraalorgaan waren gescheiden, op zoo talrijke pathologische verschijnselen als bijv. het optreden van singultus bij directe laesies van den nervus phrenicus, op de rhythmische trekkingen, die volgens E. H. Weber in de vingers en de hand optreden, als de nervus ulnaris wordt geprikkeld door den elleboog in smeltend ijs te dompelen, om aan te toonen dat men door periphere zenuwen onder abnormale omstandigheden te brengen, rhythmische contracties kan opwekken bij de spieren, door die zenuwen geïnnerveerd.

Ook moet men met Langendorff scherp onderscheiden de begrippen automatie en rhythmus. Bij de door Langendorff als pseudo-automatische gekenmerkte pulsaties van de volgens de Bernsteinsche methode afgeklemd hartspunt opgewekt door minerale zuren, alkalien, kristallen Na Cl, gal, melkzuur en andere sterke prikkels, bij de door Bowditch het eerst opgemerkte spontane hartpuntpulsaties door delphininehoudend serum, door chinine, metaalzouten, verscheidene plantengiften, blijkt wel de eigenschap van rhythmië, doch niet die van automatie, van een in de spiersubstantie zich ontwikkelenden periodischen prikkel te bestaan.

Maar — kan men zich met Howell *) afvragen — is er een orgaan in het lichaam, dat werkelijk automatisch is? Moet niet altijd de prikkel van buiten worden aangevoerd? Spoelt men het hart met physiologische zoutsolutie absoluut leeg, dan staat het stil. Moet men niet ook aan het normaal kloppende hart het vermogen van automatie ontzeggen?

*) Howell in „a discussion on the heart-beat”. Brit. Med. Journal '97.

Een afdoend antwoord is hierop niet te geven. Men zal echter goed doen, als men vasthoudt aan de gewone beteekenis, die men aan het woord automatisch pleegt te geven. Verschijnselen, die van het centrale zenuwstelsel afhangen, noemt men reflectorisch, wanneer daarvoor een van elders aangevoerde prikkel noodig is; men noemt ze automatisch, wanneer die prikkel niet wordt vereischt en de toestand van prikkeling dus in de zenuwcel ontstaat als uiting van haar leven.

Ziet men nu dat, zonder onderscheid, uitgesneden harten van koudbloedige dieren, ook als zij voor uitdroging en wisselingen van temperatuur worden bewaard en ook geen andere uitwendige prikkels daarop kunnen werken, vele uren lang regelmatig blijven voortkloppen, dan mag men dat zeker automatie noemen.

Is dus de automatie in het hart zelf gegrond en de hartscontractie van myogenen oorsprong, dan moet dit zoo zijn voor het zoogdierhart zoowel als voor het hart der koudbloedige dieren. Het geldt hier een algemeen principe, dat zetelt in de meest elementaire eigenschappen der hartspiersubstantie. Bij de vele punten van overeenkomst, die vooral door de onderzoekingen van den laatsten tijd aan het licht gekomen zijn tusschen de verschijnselen, die het hart in de verschillende klassen der vertebraten aanbiedt, is deze conclusie niet te lichtvaardig genomen.

En wat ten slotte de werking der verschillende hartsgiften betreft, bij de gecompliceerde processen, die in het hart verlopen, bij de veelzijdige werking van de zenuwen op de spiersubstantie, bij den verschillenden graad van automatie, de eigenaardige kenmerken der block-vezelen, behoeft men geen hypothetisch gecompliceerd nerveus centrum (of liever een aantal nerveuze centra) aan te nemen, om de verschillende werkingen te verklaren. Met evenveel recht mag men aannemen, dat de verschillende hartsgiften op bepaalde gedeelten van het protoplasma derzelfde spiercellen werken, en bepaalde functiën der spiercellen prikkelen of verlammen, terwijl zij andere functiën ongestoord laten. Vele vergiften zijn ook nog slechts voor een gedeelte van het kikvorschhart

onderzocht, en een nauwkeurig onderzoek, waarbij het geheele hart aan de werking der vergiften wordt blootgesteld en de bewegingen van sinus venosus, boezem en kamer afzonderlijk worden geregistreerd, en vooral ook de inwerking op de hartsvenen wordt nagegaan, schijnt mij toe zeer gewenscht te zijn. In de volgende bladzijden hoop ik voor enkele hartsgiften, voor zoover het in mijn vermogen is, daartoe eene bijdrage te leveren.

Eene aanleiding tot het ontstaan van dit proefschrift was de prijsvraag, in 1897 door de med. faculteit van de Universiteit van Amsterdam uitgeschreven, waarin gevraagd werd een kritisch en experimenteel onderzoek omtrent den invloed van aethylalcohol op het hart, met name op de hartspier, en waarop in April 1898 door mij een antwoord was ingezonden, dat de eer der bekroning werd waardig gekeurd.

HOOFDSTUK I.

Werking van aethylalcohol op het hart van koudbloedige dieren.

Hierbij gebruikte ik *rana esculenta* en *rana temporaria*. Gaarne had ik ook het zooveel grootere hart van *emys europaea* en *testudo graeca* onderzocht, daar het mij belangrijk toescheen hierop het onderzoek uit te strekken, in de eerste plaats als controle voor de uitkomsten bij het kikvorschhart verkregen, in de tweede plaats daar men hier in de bij *emys europaea* voorkomende tonuswisselingen van den boezem een nieuwen factor bezit, die licht kan werpen op verschijnselen bij het kikvorschhart gezien, in de derde plaats omdat het zooveel grootere schildpaddenhart verschijnselen, die op voedingsstoornis berusten, wellicht duidelijker zou vertoonen dan het kleinere dunwandige rana-hart. Het bleek echter, vooral in de wintermaanden, zeer moeilijk te zijn schildpadden te verkrijgen. De enkele exemplaren, die ik dank zij de welwillendheid van Dr. Kerbert, den Directeur van *Natura Artis Magistra*, ter mijner beschikking had, gaven niet voldoende gegevens tot het stellen van conclusies. Daar de tijd drong, heb ik dus van dit gedeelte van het onderzoek moeten afzien, doch hoop het later weder op te nemen, daar het schild-

paddenhart voor pharmacologische experimenten uitmuntend geschikt schijnt te zijn.

Bij het rana-hart ging ik na:

A. invloed van alcohol subcutaan ingespoten op het in situ blootgelegde hart.

B. invloed van alcohol damp op het al of niet uitgesneden hart.

C. invloed van alcohol in verschillende concentratie op het kunstmatig doorstroomde hart.

Ten gevolge van de hierbij gebezigde methode was het mogelijk den invloed van den alcohol op polsfrequentie, op de snelheid van geleiding van den prikkel tusschen boezem en kamer en op de contractiehoogte van boezem en kamer na te gaan.

Bij bijna alle experimenten wendde ik de door Gaskell het eerst methodisch toegepaste, door Engelmann verbeterde suspensie-methode aan, waarbij het hart door een haakje of kleine serre-fine aan een hefboompje bevestigd, door een klein overwicht uitgerekt wordt en zodoende bij de contractie den hefboom beweegt. Door een schrijfstiftje wordt deze beweging op de beroete trommel van het pantokymographion geregistreerd.

Verbindt men zoowel den ventrikel als het atrium aan een hefboompje, dan worden de bewegingen van beide hartsdeelen opgeteekend. Door een zijden draad met geringe spanning over de atrioventriculairgrens te leggen kan men met weinig moeite er voor zorgen, dat de bewegingen der beide hartsge-deelten zich slechts aan hun eigen hefboom mededeelen en niet storend inwerken op het aan den anderen hefboom verbonden hartsdeel. Zodoende is men in staat, zoowel bij het uitgesneden al of niet kunstmatig doorstroomde als bij het in situ kloppende hart in het cardiogram de bewegingen van boezem en kamer volkomen geïsoleerd te registreren.

De vorm van het aldus geregistreerde cardiogram is door Engelmann beschreven en geanalyseerd. Ik kan daarvoor, evenals voor de kritiek der methode en hare voor- en nadeelen ten opzichte van de andere registreermethoden der hartsbeweging dus volstaan met te verwijzen naar zijne uiteenzettingen.

Bij de beschrijving van de methode van kunstmatige doorstrooming van het kikvorschhart kom ik nog eens op de suspensiemethode en de daaraan verbonden bezwaren terug. Werd de invloed van aethylalcohol op het hart in situ bestudeerd, dan werd het proefdier òf den vorigen dag òf minstens een paar uur voor het begin der proef zeer zwak gecurariseerd door een klein korreltje curare in den ruglymphezak te brengen.

Als maatstaf voor den graad van curarisatie kan dienen, dat het anderhalf, soms meer dan twee uur duurde, voor de reflexprikkelbaarheid zoover verdwenen was, dat het dier op den rug bleef liggen zonder pogingen aan te wenden zich om te keeren, en dat, ten minste bij die dieren, die voor meer dan ééne proef werden bewaard, de reflexprikkelbaarheid ongeveer twee dagen na de curarisatie begon terug te komen.

Muskens geeft als maatstaf voor curarisatie, zoo zwak dat de reflexen van de ventrikelpunt op het hart ongestoord blijven en ook verder het hart geen invloed (ten minste geen merkbaren) van het vergif ondervindt, aan, dat een dier, dat $\frac{1}{4}$ uur na inspuiting van curare-oplossing in een lymphezak reeds volkomen verlamd was, onbruikbaar was. Dit als uitgangspunt aangenomen, geloof ik niet, dat men bij een graad van curarisatie, zooals door mij werd aangewend, verzwakking van den hartslag behoeft te vreezen.

A. *Invloed van alcohol in het bloed gebracht op het in situ normaal kloppende hart.*

Reeds door Monro was de opmerking gemaakt, dat als de achterpooten van een kikvorsch in alcohol gedompeld werden, hierdoor niet alleen de beweeglijkheid en de sensibiliteit verminderde, maar ook de hartsfrequentie minder werd. Hij geeft echter niet aan, hoe hoog de concentratie van den alcohol was. De eerste methodisch doorgevoerde experimenten hierover zijn die van Zimmerberg *). Deze legde bij kikvor-

*) H. Zimmerberg. Untersuchungen über den Einfluss des Alkohols auf die Thätigkeit der Herzens. (Inaug. Dissert. Dorpat 1869).

schen, die op een plankje op den rug gebonden waren, het hart door wegsnijden van het sternum bloot en injecteerde, na eenigen tijd de normale hartsfrequentie te hebben nagegaan, 0,5—2 cc. 30 % alcohol onder de dijhuid. Daarna werd wederom gedurende eenigen tijd (± 1 uur) de frequentie van den hartslag nagegaan. Hij zag nu vooral na injectie van grootere hoeveelheden alcohol de hartslagfrequentie langzaam dalen, zonder eenige voorafgaande versnelling. Nu is een bezwaar aan zijne proefnemingen verbonden, n.l. dat hij een sterke alcoholoplossing (30 %) in gedistilleerd water inspoot, waardoor dus een sterke locale prikkel tot stand komt en de bloedsbestanddeelen gedeeltelijk worden gedestruëerd.

Op hetzelfde principe als de proeven van Monro berusten de experimenten van Rabuteau *). Hij bracht kikvorschen in hun geheel in water dat alcohol in verschillende concentratie bevatte. Het doel zijner experimenten was echter vooral de algemeene werking van de verschillende alcoholen na te gaan. Hij zegt dan ook slechts terloops, dat het hart eerst iets sneller, daarna langzamer dan normaal sloeg.

Bij de experimenten, door mij in deze richting gedaan, werden de proefdieren op de boven beschreven wijze gecurarieerd, en daarna juist op de plaats waar het hart zichtbaar klopte, een 1 c.M² groot stuk van de huid losgesneden. Men moet hierbij zorg dragen niet te ver op zijde in te knippen, daar men dan een grooten tak van de vena magna cutanea treft, waarop vrij profuze bloeding kan volgen. Het best bevond ik mij er bij, het huidlapje aan drie zijden in te knippen en naar boven toe om te slaan. Neemt men dan het onderste gedeelte van het sternum en de bedekkende spierlaag weg (daarbij zorgdragende niet de vena abdominalis te doorsnijden), dan ligt het nog door het pericard omsloten hart bloot. Deze verwondingen hebben slechts een zeer geringen en snel voorbijgaanden invloed op omvang en frequentie der hartsbewegingen.

Bij vrouwelijke exemplaren ligt het hart met de ventrikel-

*) R. Rabuteau. C. R. du Congrès intern. pour l'étude des questions relatives à l'alcoolisme. Paris 1878.

punt dikwijls diep tusschen de leverkwabben verscholen; door zachten druk op het epigastrium kan men die dan zoover naar buiten duwen, dat men na spling van het pericard er de serre-fine van het suspensie-apparaat aan kan bevestigen. Bij enkele suspensie moet ook het frenulum cordis worden doorsneden. Het behoeft echter niet onderbonden te worden, zooals somtijds wordt aangegeven; nooit volgt bloeding op de doorsnijding. Bij dubbele suspensie van boezem en kamer is het beter het frenulum cordis niet door te snijden. Dan is slechts zeer geringe spanning van den over de atrioventriculaire grens gelegden draad noodig om de bewegingen van boezem en kamer van elkaar geïsoleerd te kunnen registreeren.

Uitdroging van het gesuspendeerde hart kan men voorkomen door een kokertje van filtreerpapier van 2,5 c.M. hoogte en 2 c.M. middellijn, bevochtigd met physiologische zoutoplossing om het hart te plaatsen. Is dit uit meerdere lagen gerold en goed vochtig, dan kan men het aan eene zijde openknippen en zoo om het hart plaatsen zonder dat dit gelaedeerd of van het suspensie-apparaat losgemaakt behoeft te worden. Over het overige gedeelte van den kikvorsch wordt vochtig filtreerpapier gelegd. Na nu gedurende eenigen tijd de hartsbewegingen te hebben geregistreerd, injecteerde ik 1 c.c. alcohol van verschillende concentratie in 0,7 % Na Cl oplossing in den dijlymphezak, sloot de injectie-opening door een klempincet en verdeelde door zacht wrijven de vloeistof onder de huid. Intusschen werden bij tusschenpoozen de hartsbewegingen geregistreerd.

Zoo werd bij verschillende proefdieren alcohol van 5 %, 10 %, 15 % en 30 % geïnjecteerd, en dikwijls ongeveer een half uur na de eerste injectie van 1 c.c. nog een gelijke hoeveelheid van dezelfde concentratie in den anderen dijlymphezak.

Bij geringe concentratie (5 %) van den geïnjecteerden alcohol is geen noemenswaardige werking te bespeuren. Wel werd soms de contractiehoogte van boezem en kamer iets grooter, maar slechts weinig en evenals de uiterst geringe versnelling der hartpulsaties na de applicatie van den alcohol kon dit

zeer goed van bijomstandigheden afhankelijk zijn. Ook kan de geringe locale prikkel door de injectie zelf teweeggebracht reflectorisch positief chronotroop gewerkt hebben.

Bij iets hooger concentratie (10 %) is eene frequentie-verandering niet te miskennen. Eerst treedt eene geringe versnelling van den hartslag op, die echter spoedig in vertraging overgaat. Op eene nieuwe injectie volgt opnieuw versnelling, die langer duurt dan de vorige, doch ook weer door vertraging wordt gevolgd. Later volgt hierop echter weer eene langzaam voortgaande versnelling, gepaard met eene zeer geringe vergrooing van de ventrikelsystole. De vorm der curven blijft echter bij voorzichtig experimenteren volkomen dezelfde.

Ook na injectie van 1 c.c. 15 % alcohol is wel polsvertraging te constateeren, doch slechts zeer gering, somtijds plaats makende voor geringe polsversnelling. De sterke vertraging zooals die door Zimmerberg werd opgemerkt, heb ik nooit bij mijne experimenten gezien.

Na injectie van 1 c.c. 30 % alcohol vertoont zich eerst eene geringe versnelling van den hartslag, die echter zeer goed afhankelijk kan zijn van den sterken lokalen prikkel door de injectie teweeggebracht; daarop volgt eene langzame afname van de hartslagfrequentie.

Als voorbeeld geef ik hier enkele tabellen uit sommige proeven afgeleid. Om plaatsruimte te besparen heb ik slechts enkele cijfers vermeld, die den loop van het proces voldoende illustreeren. Bij deze en alle volgende proeven heb ik mij gehouden aan de nomenclatuur die door Engelmann *) is voorgesteld voor de verschillende hartsbewegingen, daar hierdoor alleen de verschillende fasen van den hartslag en de factoren waarop men letten moet, juist uiteengehouden worden.

Volgens deze nomenclatuur is:

A = atrium. As = boezemsystole.

$\dot{V}$ = ventrikel. Vs = kamersystole.

$As_1 - As_2$ = tijdsverschil tusschen het begin van twee op elkaar volgende boezemsystolen, duur van eene hartsperiode,

*) Th. W. Engelmann. Onderz. Physiol. Labor. Utrecht 1892.

de waarde dus die de polsfrequentie bepaalt. De hartsperiode kan men ook door T aangeven. Men moet T niet verwarren met den duur van een hartslag, d. w. z. met het tijdsverschil tusschen het begin van de contractie van den sinus venosus en het einde van de actieve diastole van den bulbus aortae. Dit tijdsverschil (hartsrevolutie), dat door R wordt aangeduid, kan gelijk zijn aan T , doch slechts bij uitzondering. Meestal zal het grooter zijn, als n.l. de sinus venosus zich reeds weer contraheert, voor de vorige peristaltische contractie geheel is afgelopen. R zal kleiner zijn dan T als er eene duidelijke pauze tusschen twee opeenvolgende hartslagen bestaat.

Bij het normaal kloppende hart is de hartsrevolutie voor alle deelen van het hart gelijk van duur, $RA = RV$ enz. Nu kan het echter voorkomen, dat bij verzwakt geleidingsvermogen van het hart slechts op elke twee of drie boezemcontracties één kamercontractie volgt. Dan zal RV twee of drie maal zoo groot als RA zijn. Het is dus T , niet R , die de polsfrequentie bepaalt.

$As - Vs =$ tijdsverschil tusschen het begin van de boezemsystole en het begin der daarbij behorende kamersystole. Hierdoor wordt dus vooral de snelheid van geleiding in de blockvezelen uitgedrukt.

De overige symbolen komen bij dit onderzoek weinig of niet voor. Ik kan dus volstaan daarvoor te verwijzen naar het bovenvermelde geschrift van Engelmann.

Proef I. Kleine rana esculenta. Te 11 uur 15 min. zwak gecurariseerd, te 1 uur het hart blootgelegd, dubbele suspensie.

Belasting van den boezem $\frac{1}{2}$ gram, vergrooting 9 maal.

Belasting van de kamer 1 gram, vergrooting 6 maal.

Temperatuur 17.5° C.

In de tabel is door T de duur van een contractie in seconden aangegeven, van de geregistreerde curven telde ik 10 opeenvolgende en deelde het aantal seconden door 10. Zodoende verkrijgt men een vrij juist gemiddelde. In de tabel is verder door $h As$ de hoogte eener boezemcontractie, door $h Vs$ die eener kamercontractie in m.M. uitgedrukt.

Bij A wordt alcohol geïnjicieerd.

T.IJD.	<i>T. in sec.</i>	<i>h As</i> <i>in m.M.</i>	<i>h Vs</i> <i>in m.M.</i>	T.IJD.	<i>T. in sec.</i>	<i>h As</i> <i>in m.M.</i>	<i>h Vs</i> <i>in m.M.</i>
1.30'	1.37	7.5	21	2.4'	1.37	7	21.4
1.35'	1.37	7.3	21	2.5'			†)
1.40'	1.36	7.5	20.8	2.10'	1.35	8	21.6
1.45'	1.37	7.2	21 *)	2.20'	1.37	7.1	21.7
1.45'.30"	1.36	7.6	20.8	2.30'	1.37	7.1	22
1.47'	1.37	7.7	20.9	2.40'	1.37	7.2	22
1.50'	1.37	7	21	3.	1.37	7.1	21.8
1.53'	1.38	7.1	21				

*) A_1 injectie van 1 c.c. 5 % alcohol in rechter dijlymphzak.

†) A_1 injectie van 1 c.c. 5 % alcohol in linker dijlymphzak.

Proef afgebroken.

Proef II. Vrij kleine rana esculenta. Vorigen dag zwak gecurariseerd. Te 2.20' het hart blootgelegd. Frenulum niet doorsneden. Dubbele suspensie. Temperatuur 13.1° C.

Belasting boezem $\frac{1}{2}$ gram, vergrooting 9 maal.

Belasting kamer 1 gram, vergrooting 6 maal.

In de tweede tabel is door As_1 — As_6 de duur van 5 hartslagen, gemeten van begin As_1 tot begin As_6 , in seconden aangegeven.

T.IJD.	As_1 — As_6 .	<i>h As.</i>	<i>h Vs.</i>	T.IJD.	As_1 — As_6 .	<i>h As.</i>	<i>h Vs.</i>
2.45'	13	4	12.9	3.42'			†)
2.50'	13	4.2	12.8	3.45'	13.2	3.9	13
3.5'	13.1	4	12.7	3.50'	12.85	4	13
3.5'.30"			*)	4.5'	13.3	4	13
3.6'	13	4	12.8	4.20'	12.5	4	13.2
3.10'	12.85	4	12.5	4.30'	12.5	3.8	13
3.20'	13.3	4.4	12.7	4.40'	12.4	3.9	13.2
3.30'	13.3	4	12.8	4.50'	12.3	3.8	13.2
3.40'	13.3	4	12.8				

*) A_1 injectie van 1 c.c. 10 % alcohol in rechter dijlymphzak.

†) A_2 injectie van 1 c.c. 10 % alcohol in linker dijlymphzak.

Proef afgebroken.

Proef III. Kleine rana esculenta. Vorigen dag zwak gecurariseerd. Te 11 uur 10' het hart blootgelegd. Frenulum doorsneden. Enkele suspensie. Temperatuur 14.2° C. Stijgt gedurende de proef tot 14.6° C.

In de tweede tabel is As_1 — As_6 de duur van 5 hartslagen in seconden.

T.I.J.D.	$As_1 - As_6$.	$h \text{ Vs.}$	T.I.J.D.	$As_1 - As_6$.	$h \text{ Vs.}$
11.30'	11.1	16.6	12.32'		†)
11.40'	10.9	16.7	12.34'	11.7	16.2
11.45'	11	16.6	12.40'	11.5	16.6
11.46'		*)	12.50'	11.6	16.7
11.50'	11.1	16.2	1.	11.45	16.9
11.55'	11.5	16.3	1.15'	11.4	16.8
12.5'	11.75	16.6	1.30'	11.25	16.9
12.15'	11.55	16.6	1.45'	11.1	17
12.30'	12	16.9			

*) A_1 injectie van 1 c.c. 15 % alcohol in rechter dijlympezak.

†) A_2 injectie van 1 c.c. 15 % alcohol in linker dijlympezak.

Bij injectie van 1 c.c. 30 % alcohol in den lympezak der dij volgde direct na de injectie een geringe polsversnelling, doch daarna eene daling van 34 pulsaties per minuut tot 29. Gedurende 20 minuten bleef dit constant. (Anderhalf uur na de injectie).

B. Invloed van alcohol damp op het spontaan kloppende hart.

Van verschillende zijden zijn wel proeven genomen over den invloed van alcohol damp op het dierlijk organisme, doch vooral met het doel iets naders te leeren kennen of omtrent de algemeene werking of omtrent de reflexen van uit neusen bronchiaalslijmvlies of omtrent den invloed op het geleidingsvermogen der zenuwen. Slechts terloops wordt dan ook op de verzwakkende werking op het hart gewezen.

Methodisch doorgevoerde proeven over de werking van alcohol damp op het rana-hart zijn, voor zoover ik kon nagaan, slechts door Umpfenbach *) gedaan. Zijn onderzoek — eene dissertatie — kon ik niet bemachtigen. Het is niet gerefereerd in de Jahresberichte en slechts in het goed geschreven overzicht over de physiologie en pharmacologie van het rana-hart van Roether †) en in een later te bespreken artikel van Maki vermeld. Het was ook hierom voor mij van belang, omdat

*) F. Umpfenbach. Ueber den Einfluss einiger flüchtiger Stoffe auf das Herz. Dissert. Halle 1881.

†) O. Roether. Uebers. Darstellung der Unters. meth. und der Giftwirkungen am Herzm. des Kaltblüters. Diss. Strassburg 1891.

Umpfenbach eveneens de suspensiemethode, n.l. de enkele suspensie van het uitgesneden hart toepaste. Dit uitgesneden hart bracht hij dan in eene vochtige kamer, vulde die met alcohol damp, en constateerde volgens Maki (l.c. pag. 50) eene steeds voortgaande polsvertraging, die tot hartstilstand leidde. Soms zag hij eene minimale polsversnelling optreden, die echter spoedig weer in vertraging overging.

Bij de proeven, die ik in deze richting deed (ongeveer 50 in getal), ging ik de werking van alcohol damp na op het in situ normaal kloppende hart en op het uitgesneden hart. Daar de verschijnselen bij het hart in situ waargenomen, zich beter uit die aan het uitgesneden hart laten verklaren dan omgekeerd, wil ik eerst de laatstgenoemde experimenten beschrijven.

1. Invloed van alcohol damp op het uitgesneden rana-hart.

Hierbij gebruikte ik het suspensietoestel, zooals het door Engelmann gebezigd werd bij zijn onderzoek over den oorsprong der spierkracht, en bij suspensie van het uitgesneden hart.

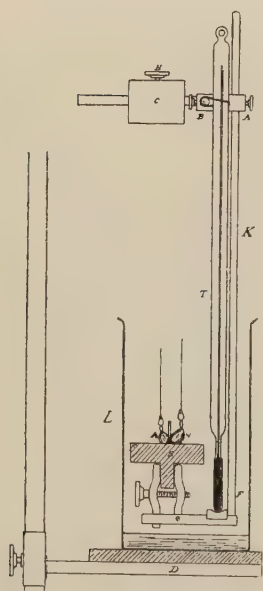


Fig. 1.

Aan het blok *C*, waaraan het eigenlijke suspensie-apparaat, de beide hefboompjes bevestigd zijn, is het kurkje *E* in drie richtingen beweegbaar verbonden. Op dit kurkje wordt het uitgesneden hart bevestigd door twee egelpennen zoo door de atrioventriculairgrens in het kurkje te steken, dat slechts het bindweefsel onder het pericard geraakt wordt. Vooral moet men hierbij zorg dragen, niet de spierbruggen tusschen atrium en ventrikel te kwetsen. Op de tafel *D*, die aan de stang, die het geheele toestel droeg, op en neer en in zijdelingsche richting bewogen kon worden, wordt nu een lang en smal bekerglas, van binnen bekleed met filtreerpapier, dat door een weinig water op den bodem van het glas werd vochtig gehouden,

om het kurkje met het daarop bevestigde hart gebracht, zoodat het hart zoo diep mogelijk in het glas zich bevindt, zonder dat het toestel het water aanraakt.

Door de groote oppervlakte van het vochtige filtreerpapier was de verdamping voldoende, om de atmosfeer in het glas ongeveer verzadigd met waterdamp te houden, zoodat het hart niet uitdroogde. Desnoods kan men een stukje nat filtreerpapier, van eene opening voor de suspensiedraden voorzien, boven op het glas leggen. Een thermometer, naast het kurkje aan het toestel bevestigd, gaf de temperatuur in het glas aan. Wilde ik nu het hart aan de inwerking van alcohol damp blootstellen, dan werd eenvoudig het bekglas voorzichtig weggenomen en vervangen door een ander, eveneens met filtreerpapier bekleed, doch waarin een paar c.c. alcohol absolutus waren.

Door de snelle verdamping van den alcohol over de groote oppervlakte van het filtreerpapier was de spanning van den alcohol damp voldoende hoog om eene duidelijke verandering van hartswerking te geven. Het bezwaar, dat bij verschillende temperaturen de dampspanning in het glas aan groote wisselingen onderhevig is, vermeed ik door zooveel mogelijk eene reeks proeven bij dezelfde temperatuur te doen.

Om den invloed van plotselinge temperatuursverandering te elimineeren, werden de proefdieren steeds eenige uren voor het begin der proef in de werkkamer gebracht. 't Proefdier werd dan gedood, het hart zoo laag mogelijk onder den sinus venosus afgesneden, eene serre-fine aan de ventrikelpunt, eene andere aan een der atriën, liefst het linker bevestigd, en het hart op de boven beschreven wijze op het kurkje van het toestel bevestigd.

Rana esculenta.

Het algemeen resultaat van de ongeveer 25 proeven is: versnelling van den hartslag en van de geleiding van den prikkel van boezem op kamer, bij langeren duur van applicatie in vertraging overgaande; verzwakking van de contractie (slechts enkele malen na een geringe verhooging).

Daar de werking van alcohol damp direct na applicatie zicht-

baar wordt en snel voortgaat, was het in de eerste plaats de vraag, na te gaan hoe het hart zich verhoudt gedurende en na zeer korte slechts enkele seconden durende inwerking van den damp. Daartoe werd het pantokymographion zoo gesteld, dat de trommel in een schroeflijn draaide met een spoed van 1,5 c.M. en een snelheid van ± 2 c.M. per secunde, zoodat de geheele proef in ongeveer 12 minuten afgeloopen was. Eén of twee minuten na het begin der proef werd het hart gedurende eenige seconden (35—180) in een atmosfeer van alcohol damp gebracht, na ongeveer 8 minuten nog eens. Gedurende die 12 minuten waren dus alle bewegingen van het hart geregistreerd; door de curven uit te tellen verkrijgt men dus een volkomen zuiver beeld van het verloop van het geheele proces. In de curven werd voor elke contractie de duur van den hartslag (d. w. z. $T = As_1 - As_2$), het tijdsverschil $As - Vs$ (dat men geheel op rekening mag stellen van de vertraagde geleiding in de blockvezelen), en de hoogte van de contractie-curven van A en V bepaald.

Gedurende de proef contraheerde het hart zich 300—400 maal. Om dus de tabel niet overmatig lang te maken, werden in de oorspronkelijke tabel telkens de waarden van twee opeenvolgende contracties bijeengeteld en de som door twee gedeeld. Het aantal cijfers werd dus de helft kleiner, de nauwkeurigheid grooter. Daar evenwel het aantal cijfers nog te groot was, om een duidelijk overzicht te geven, bracht ik de uitkomsten van elke proef in graphische voorstellingen bijeen, die hierbij op verkleinde schaal weergegeven zijn, en waardoor de loop van het vergiftigingsproces in alle bijzonderheden duidelijk wordt. Om plaatsruimte te besparen, geef ik bij de hier volgende proeven slechts enkele cijfers, die voldoende den gang van zaken weergeven, en wel zoo, dat telkens om de 8 contracties één in de vier kolommen is geanalyseerd (dus telkens één van vier cijfers van de oorspronkelijke tabel). In de graphische voorstelling is evenwel met *alle* contracties rekening gehouden.

Proef IV. *Rana fusca* van gemiddelde grootte. Te 10 uur 10' het hart onder sinus venosus afgesneden, serre-fine aan ventrikelpunt en linker atrium. Atrioventriculaire grens door twee egelpennen gefixeerd.

Dubbele suspensie.

Belasting boezem $\frac{1}{2}$ gram, vergroting 4 maal.

Belasting kamer 1 gram, vergroting 3 maal.

Temperatuur 12.3° C., blijft constant. Tijd in $\frac{1}{10}$ sec. aangegeven.

Geregistreerd van 10 u. 30'—10 u. 42'.

As_1-As_2 = duur van een hartslag in seconden.

$As-Vs$ = tijdsverschil tusschen begin As en begin Vs = latente periode van de blockvezelen in seconden.

Bij A wordt het hart in atmosfeer van alc. damp gebracht, die bij O weer door normale vochtige lucht vervangen wordt.

Eerst gedurende 74 sec., daarna gedurende 65 sec. het hart aan inwerking van alc. damp blootgesteld.

As_1-As_2 .	$As-Vs$.	$h As$.	$h Vs$.	As_1-As_2 .	$As-Vs$.	$h As$.	$h Vs$.
2.78	1.0	9 m.M.	12 m.M.	3.11	1.07	6.8	11.35
2.75	1.0	9	12.4	3.145	1.1	7	11.4
2.79	1.04	9	12.3	3.335	1.18	6.9	11.8
A_I				3.38	1.19	6.9	11.9
				3.38	1.19	7.2	12.1
				3.48	1.255	7.1	12
2.78	1.03	9	12	A_{II}			
2.62	0.98	8.8	10.7				
2.5	0.92	8	9.8				
2.43	0.91	7.2	8.8				
O				3.42	1.22	7.3	12
				3.22	1.18	6.5	10.3
				3.025	1.09	5.6	8.9
2.45	0.9	6.8	8.7	O			
2.52	0.93	6.9	9.5				
2.74	0.95	6.85	9.9				
2.8	0.96	6.8	10.5				
2.85	0.97	6.8	10.5	2.96	1.05	4.8	7.45
3.06	1.07	6.9	11.05	3.07	1.08	4.9	8
				3.095	1.09	4.8	8.1
				3.1	1.1	4.5	8.6

Proef afgebroken.

Proef V. *Rana esculenta* van gemiddelde grootte. Te 11 u. 55' hart onder sinus venosus afgesneden.

Inrichting der proef, belasting enz. als in proef IV.

Tijd in $\frac{1}{10}$ sec. aangegeven. Temperatuur 15.3° C.

Geregistreerd van 12 u. 11' tot 12 u. 26'.

Eerst gedurende 51 sec., daarna gedurende 45 sec. het hart aan inwerking van alcohol damp blootgesteld.

As_1-As_2	$As-Vs.$	$h As.$	$h Vs.$	As_1-As_2	$As-Vs.$	$h As.$	$h Vs.$
2.14	0.6	7.7	10.1	1.96	0.5	3.7	10.6
2.08	0.57	7.6	10	1.96	0.51	3.8	10.7
2.06	0.58	7.6	10	1.96	0.52	4.0	10.8
A				1.95	0.51	4.1	10.7
				1.99	0.54	4.2	10.8
2.045	0.57	7.6	10	2.01	0.55	4.3	10.9
2	0.55	6.6	9.9	2.04	0.53	4.6	10.9
1.91	0.53	5.5	9.7	2.05	0.55	4.7	11
1.86	0.52	4.5	9.3	2.09	0.56	5	11
O				AΠ			
1.87	0.49	4.4	9.5		0.59	5.5	11.2
1.91	0.485	4.3	9.6		0.59	4.6	10.8
1.95	0.5	3.8	9.8	1.98	0.56	3.4	10.4
1.93	0.5	3.6	9.9	O			
1.94	0.5	3.5	10		1.95	0.56	2.9
1.95	0.48	3.4	10.1		2.02	0.53	3
1.96	0.49	3.4	10.3		2	0.54	2.5
1.96	0.495	3.4	10.2		2.02	0.57	2.5
1.95	0.49	3.3	10.3		2.04	0.57	2.4
1.96	0.5	3.5	10.4				
1.96	0.5	3.5	10.5				

Proef afgebroken.

Proef VI. *Rana esculenta* van gemiddelde grootte. 10 u. 5' hart onder sinus venosus afgesneden, serre-fine in ventrikelpunt en linker atrium. Atrioventriculairgrens gefixeerd, dubbele suspensie.

Belasting als bij proef V.

Temperatuur 12.9° C. — 13.1° C.

Van 10 u. 26'—10 u. 38' geregistreerd.

Eerst gedurende 35 seconden, 8 minuten daarna gedurende 38 seconden het hart aan inwerking van alcohol damp blootgesteld.

As_1-As_2	$As-Vs.$	$h As.$	$h Vs.$	As_1-As_2	$As-Vs.$	$h As.$	$h Vs.$
2.66	0.88	4.95	6.4	2.52	0.83	4.3	6
2.67	0.87	5	6.35	2.52	0.83	4.3	6
2.66	0.88	5	6.5	2.52	0.83	4.4	6
A				2.51	0.81	4.4	6.2
				2.48	0.79	4.2	6.2
2.64	0.87	5	6.5	2.56	0.85	4.4	6.2
2.58	0.84	4.7	6.3	2.53	0.82	4.3	6.3
2.51	0.8	4.4	5.6	2.55	0.85	4.3	6.4
O				2.52	0.85	4.2	6.4
				2.51	0.81	4.3	6.4
2.52	0.84	4.4	5.8	2.5	0.81	4.3	6.4

$As_1 - As_2$	$As - Vs$	$h As$	$h Vs$	$As_1 - As_2$	$As - Vs$	$h As$	$h Vs$
2.47	0.82	4.3	6.5	AI			
2.45	0.80	4.4	6.45				
2.45	0.82	4.4	6.5				
2.4	0.8	4.45	6.45				
2.39	0.8	4.5	6.5	2.45	0.81	5.1	6.7
2.4	0.8	4.5	6.4	2.38	0.79	4.0	5.7
2.39	0.79	4.5	6.4	2.29	0.77	3.8	5.35
2.47	0.81	4.6	6.4	O			
2.47	0.8	4.75	6.5				
2.48	0.85	4.9	6.6				
				2.28	0.76	3.9	5.5
				2.28	0.76	3.9	5.5
				2.29	0.77	4	5.6

Proef afgebroken.

Proef VII. *Rana esculenta* van gemiddelde grootte. 2 u. 20' hart onder sinus venosus afgesneden.

Proefinrichting als in proef VI.

Temperatuur 13.8° C blijft constant.

Hartsbewegingen bij tusschenpoozen van 2.38' tot 3.26' geregistreerd.

Eerst gedurende 90 seconden, daarna gedurende 120 seconden het hart aan invloed van alcohol damp onderworpen.

Tijd.	$As_1 - As_2$	$As - Vs$	$h As$	$h Vs$
2 u. 38'	2.05	0.75	15	18
2.40'	2.03	0.76	15	18
2.44'	2.05	0.76	15.1	18
AI 2.48'				
2.48'30"	1.91	0.75	14.2	17.2
	1.89	0.73	13.6	16.9
2.49'	1.82	0.69	12.7	16
	1.82	0.68	12.6	15.9
O				
2.50'	2.05	0.73	11.7	16.4
2.52'	2.2	0.8	11.5	17.3
2.54'	2.22	0.83	12.1	17.5
2.58'	2.29	0.94	14.9	17.3
3.10'	2.36	1.06	16.4	16.9
AI				
3.11'	2.06	1.0	13.9	14
3.12'	1.9	0.92	10.6	10.6
3.12'30"	1.96	0.93	9.7	9.9
O				
3.13'	2.26	0.93	8	9

Tijd.	$As_1 - As_2$.	$As - Vs$.	$h As$.	$h Vs$.
3.15'	2.56	0.99	7	12.2
3.17'	2.9	1.01	9	15.7
3.20'	3.02	1.1	11.7	16.4
3.24'	2.99	1.16	14.5	17
3.26'	3.06	1.17	15.9	17

Proef afgebroken.

Proef VIII. Kleine rana esculenta. 2 uur 20' hart onder sinus venosus afgesneden.

Proefinrichting, belasting enz. als in proef V.

Temperatuur 17.6° C. blijft constant.

Van 2 uur 35'—2 uur 51' hartsbewegingen geregistreerd.

Van *A* tot *O* gedurende 135 seconden het hart aan inwerking van acohol-damp blootgesteld.

$As_1 - As_2$.	$As - Vs$.	$As_1 - As_2$.	$As - Vs$.	$As_1 - As_2$.	$As - Vs$.
1.87	6.4	1.55	5.5	1.88	
1.85	6.4	1.51	5.4 *)	1.94	
1.85	6.2	1.47		1.95	
1.85	6.2	1.47		1.99	
1.85	6.3	1.45		2.03	
1.84	6.3	1.44		2.02	
1.85	6.3			2.05	
		<i>O</i>		2.08	
		1.44		2.09	
		1.52		2.1	
		1.56		2.11	
		1.61		2.1	
		1.64		2.12	
		1.82			
<i>A</i>					
1.85	6.4				
1.8	6.3				
1.7	5.9				
1.66	6				
1.6	5.8				

Proef afgebroken.

*) De contracties van den boezem werden hier zoo zwak, dat $As - Vs$ niet meer nauwkeurig te bepalen was, hoewel T door te meten $Vs_1 - Vs_2$ zeer nauwkeurig kon worden bepaald.

Proef IX. Rana esculenta van gemiddelde grootte. 9 uur 45' hart onder sinus venosus afgesneden.

Proefinrichting als in proef V.

Temperatuur 13.2° C.

Van *A* tot *O* gedurende 17 minuten het hart aan inwerking van alcohol-damp blootgesteld.

Tijd.	$As_1 - As_2$.	$As - Vs$.	$h As$.	$h Vs$.
10 u. 30'	2.5	0.76	18.2	26.6
10.33'	2.54	0.82	18.4	26
10.37'	2.56	0.83	18.4	25.2
<i>A</i>				
10.38'	2.55	0.82	18.5	25.2
10.38'30"	2.43	0.74	17.9	24.3
10.40'	2.4	0.73	16.6	21.5
10.43'	2.45	0.7	14.8	19.4
	2.46	0.83	14.3	19
10.48'	2.61	0.91	8.2	16
	2.62	0.9	7.8	15.7
10.50'	2.7	1.1	6.8	14.5
	2.7	1.1	6.9	14
10.52'	2.7	1.2	6.3	12.4
10.55'	2.81	1.32	5.1	9.3
<i>O</i>				
10.56'	2.73	1.3	4.9	8.9
	2.7	1.3	5.2	9
11	2.34	1.25	7	10.9
	2.31	1.2	7.2	11.2
11.2'	2.38	1.3	8.4	12
11.4'	2.4	1.31	8.5	12.3

Uit deze proeven blijkt dus, dat bij kortstondige applicatie de alcohol-damp eene zeer duidelijke werking uitoefent op den hartslag, en wel eene chronotrope, dromotrope en inotrope werking.

Het beste zijn deze werkingen te demonstreeren door ze graphisch voor te stellen.

Op in 1 m.M.² groote ruitjes verdeeld papier werden langs de verticale as aangegeven $As_1 - As_2$, $As - Vs$, $h As$ en $h Vs$, waarbij 1 c.M. werd genomen voor een verschil van $\frac{1}{10}$ sec. voor de beide eerstgenoemde waarden, voor een verschil van 1 m.M. voor de beide laatstgenoemde waarden. De tijd werd langs de horizontale as aangegeven, zoodanig dat 2 contracties voorgesteld werden door twee punten, 3 m.M. van elkaar verwijderd. Door de gelijknamige punten te verbinden, werden lijnen verkregen die den geheelen loop van het experiment weergeven.

Door de verticale lijnen *A* en *O* werden de tijdstippen aangegeven, waarop alcohol damp (*A*) of weder normaal vochtige lucht (*O*) het hart omgaf.

Door de contracties allen op denzelfden afstand van elkaar op te teekenen, maakt men een fout, daar dan het verloop van de curve niet volgens het tijdsverloop wordt aangegeven. De contracties aan het einde der alcoholwerking, waar zij het kortst duren, behoorden dichter bij elkaar aangegeven te worden, dan waar de duur der periode het langst is. Nu bedraagt echter de verkorting der hartsperiode slechts eenige procenten van den geheelen duur, en zijn diensgevolge de onjuistheden, die men maakt, door dat kleine gedeelte te verwaarloozen, zoo gering, dat de verwaarloozing geen merkbaar verschil in het verloop der lijnen maakt.

Daar ten gevolge van de verkleining bij de reproductie de verdeeling in m.M. zeer onduidelijk zou worden, is op de gereproduceerde teekeningen (verkleining op $\frac{1}{4}$ van de oorspronkelijke teekeningen) de verdeeling in ruitjes weggelaten en slechts langs de verticale as de oorspronkelijke centimeterverdeeling, langs de horizontale as de verdeeling in minuten aangegeven.

De volgorde der lijnen is dezelfde als die der tabellen.

Lijn I = $As_1 - As_2$.

Lijn II = $As - Vs$.

Lijn III = $h As$ = hoogte boezemcontractie.

Lijn IV = $h Vs$ = hoogte kamercontractie.

A. Chronotrope werking.

Beschouwt men lijn I in de verschillende graphische voorstellingen, dan blijkt, dat bijna onmiddellijk nadat het hart in eene met alcohol verzadigde atmosfeer is gebracht, de duur der hartsperioden korter wordt. De lijn I *daalt*, de hartslag wordt sneller.

De snelheid, waarmede de duur der hartsperiode daalt, is in de eerste plaats voor verschillende individu's verschillend, maar tevens is zij ook afhankelijk van den duur der inwerking. Bij het begin der inwerking is, na een slechts korten

tijd durend (proef VIII), soms bijna onmerkbaar (proef V en VI) latent stadium, de daling het sterkst, om bij verdere inwerking (proef VII) geringer te worden, en bij nog langere inwerking voor eene stijging (proef IX) plaats te maken. Dan is het tweede stadium, dat van vertraging van den hartslag, aangebroken, dat bij nog langere inwerking (vooral bij hooger temperatuur, waarbij de alcohol sneller verdampt, en de dampspanning dus grooter is) tot geheelen hartstilstand kan voeren.

Vervolgt men lijn I na het punt, waar de alcohol damp door normale vochtige lucht vervangen wordt (*O*), dan treft ons een tweede eigenaardigheid. De daling, het teeken eener polsversnelling, houdt dadelijk op (proef IV, V, VIII) en eene stijging volgt, die zich tot boven de norm verheft (proef IV, VII, VIII), m. a. w. de polsversnelling, die het gevolg was van de directe inwerking van den alcohol damp op de hartspiercellen, maakt plaats voor een polsvertraging. Hoe sterker het hart op de directe inwerking reageerde door polsversnelling, des te grooter polsvertraging volgt (proef IV, 2^{de} gedeelte proef VII). Soms is in de lijn, die den duur der hartsperiodes weergeeft, een eigenaardig periodisch stijgen op te merken, eene trapvormige verheffing van lijn I (proef IV, 2^{de} gedeelte proef VII). Wat daarvan de oorzaak is, weet ik niet. Waarschijnlijk is het te brengen tot de groote groep van veranderingen in de hartsactie door Engelmann als allorhythmische storingen beschreven.

Heeft de alcoholinwerking slechts kort geduurd, dan is de polsvertraging ook slechts gering (proef V), en bij zeer korte inwerking verdwijnt de nawerking geheel en al, ja zelfs blijft dan (proef VI) lijn I langzaam dalen; de polsversnelling blijft, hoewel in geringen graad, voortgaan, om bij herhaling van de alcohol-applicatie nog sterker te worden.

Steeds blijkt, als na eenigen tijd weer alcohol damp om het hart gebracht wordt, dat direct na applicatie weer eene versnelling van den hartslag optreedt, die doorgaans zelfs sterker is dan de eerste maal (proef IV, VI, VII) en door eene vertraging wordt gevolgd.

Heeft de inwerking zoo lang geduurd, dat de versnelling

reeds gedurende de applicatie in vertraging is overgegaan (proef IX), dan volgt na de vervanging van alcohol damp door vochtige lucht niet eene verdere stijging van den duur der hartsperioden, maar eene daling, die den hartslag tot den normalen duur kan doen terugkeeren, ja zelfs tot polsversnelling kan leiden. Hierbij verhouden zich echter de proefdieren zeer verschillend.

Bij de experimenten in de wintermaanden verricht, met kikvorschen, die reeds eenigen tijd in een kuip waren bewaard, bleef zelfs bij langdurige inwerking van alcohol damp de hartslag duidelijk zichtbaar, en vertoonde slechts de boven beschreven geleidelijke overgangen. Bij zomerkikvorschen daarentegen, die krachtige hartsactie met duidelijke venenpulsaties vertoonen, is het proces anders. Brengt men zulk een hart in eene atmosfeer met alcohol damp verzadigd, dan volgt reeds na betrekkelijk korten duur van inwerking hartstilstand, die ook spoedig weer voorbijgaat. Om dit aan te toonen, diene de volgende proef.

Proef X. *Rana esculenta* van gemiddelde grootte. Te 12 uur 35' het hart onder sinus venosus afgesneden. Dubbele suspensie.

Belasting boezem $\frac{1}{2}$ gram, vergrooting 9 maal.

Belasting kamer 1 gram, vergrooting 9 maal.

Temperatuur 18.3° C., blijft constant.

Tijd.	$As_1 - As_2$.	$As - Vs$.	$h As$.	$h Vs$.
12 u. 50'	1.48	0.57	18	23.2
12.55'	1.5	0.56	17.8	23.4
1	1.63	0.57	17.2	22.3
1.4'	1.65	0.63	17.3	21.2
A 1.5'				
	1.65	0.65	17	20.3
	1.62	0.63	16.9	20
1.6'	1.51	0.61	13.2	16.5
1.8'	1.38	0.60	6.4	9.5
1.10'	1.4	0.72	0.6	2.1
1.12'	stilstand.			
O 1.13'				
1.30'	begin van herstel.			
	3.32	0.86	5	3.4
	3.16	0.86	5	3.4
1.34'	2.48	0.98	6.8	3

Nu volgde een tijdlang een onregelmatige rhythmus, telkens na twee contracties eene iets langere pauze. Blijkbaar was het hart sterk aangegrepen. Daarna herstelde zich de normale rhythmus, de hoogte der boezemcontracties werd weder 17.6 m.M., die der kamercontracties werd echter niet meer dan 6.2 m.M. Na hernieuwde inwerking van alcohol damp volgde weder stilstand, nu reeds na 5 minuten. Ook uit dezen stilstand herstelde het hart zich, doch eerst na 19 minuten. Nadat het hart nu gedurende 15 minuten regelmatig met toenemende, doch zwakke kracht had gepulseerd, werd weder alcohol damp om het hart gebracht, en reeds na één minuut stond het stil. Eerst na 25 minuten vertoonden zich weer pulsaties, doch nu alleen van den boezem. De kamer bleef in rust.

B. *Dromotrope werking.*

Niet alleen de rhythmus, maar ook de overige processen blijken zich onder den invloed van alcohol damp sneller in de spiersubstantie af te spelen. In de eerste plaats is de duur der afzonderlijke boezem- en kamercontracties korter dan voor de alcoholinwerking, in de tweede plaats wordt het geleidingsvermogen der blockvezelen grooter. Dit blijkt vooreerst hieruit, dat het mij eenige malen gelukte, bij een hart, dat reeds gedurende eenigen tijd uitgesneden was en waarbij slechts op elke tweede boezemcontractie een kamersystole volgde, door alcohol damp om het hart te brengen, den normalen rhythmus te herstellen, waarbij op elke boezemsystole regelmatig eene kamersystole volgde.

Voor al echter blijkt de versnelling van geleiding uit de verandering van het tijdsverloop $As-Vs$. Wel zijn de veranderingen tusschen nauwe grenzen beperkt, maar bij den korten duur van $As-Vs$ en de naar verhouding grove wijze van meten is dit niet te verwonderen.

Lijn II, die in de graphische voorstellingen de grootte van $As-Vs$ aangeeft, toont duidelijk eene daling gedurende de inwerking van alcohol damp, daarna eene stijging, dikwijls tot boven den norm, kortom de zelfde veranderingen, die uit het verloop van lijn I te constateeren waren, doch in veel mindere mate. De dromotrope werking van alcohol damp is slechts gering.

C. *Inotrope werking.*

Voor lijn III en IV, die de veranderingen in contractiehoogte van boezem en kamer weergeven, werd als maatstaf

langs de verticale as aangenomen 1 c.M. voor elke m.M. der geregistreerde curve. Dank zij de groote regelmaat die de door middel van de suspensiemethode geregistreerde curven vertoonen, geven zelfs bij deze vergrooting, die in de meeste gevallen voor de boezemcontracties 90, voor de kamercontracties 60 maal bedraagt, de punten, die de contractiehoogten aangeven, vrij regelmatige lijnen, die de veranderingen door het vergiftigingsproces teweeggebracht, zeer duidelijk weergeven.

Uit lijnen III en IV blijkt nu, dat zoowel van boezem als van kamer de contractiehoogte, somtijds na eene geringe verhooging, kleiner wordt, en nadat de alcohol damp door vochtige lucht is vervangen, langzaam weer tot de norm terugkeert.

Behalve deze daling, die voor den boezem steeds naar verhouding sterker is dan voor de kamer, vertoont zich nog eene eigenaardige nawerking. De *ventrikelcontracties* stijgen na *O* spoedig weer en vertoonen dus in de graphische voorstelling eene naar beneden concave lijn (lijn III proef VII, XI *), IV); zij blijven lager dan vóór de alcoholinwerking (proef VII, XI) of keeren tot de norm terug (proef VI), doch vertoonen soms eene stijging tot boven de normale hoogte vóór de vergiftiging (proef V). Na echter een hoogtepunt bereikt te hebben, daalt de lijn weer; de contracties nemen af (proef VII, XI).

De *boezemcontracties* blijven nog eenige seconden na verwijdering van het alcoholglas dalen, en herstellen zich dan eerst veel langzamer, daarna sneller dan de ventrikelcontracties; vertoonen dus eene naar boven concave lijn (lijn IV proef V, VI, VII, XI), die zelfs als de kamercontracties hun maximum reeds voorbij zijn, nog blijft stijgen, tot boven de norm (proef VII, XI).

Registreert men de bewegingen van het uitgesneden hart, terwijl het gedurende langen tijd onder dezelfde omstandigheden blijft, dan blijven de contractiehoogten van boezem en kamer gedurende eenigen tijd ongeveer constant, om daarna

*) Van proef XI is alleen de graphische voorstelling van het resultaat opgenomen.

langzaam te verminderen. Soms vertoonen de contractiehoogten in den beginne eene geringe stijging, die wellicht moet worden toegeschreven aan de langzaam verdwijnende gevolgen van de verwonding bij het uitknippen en de manipulaties bij het suspendeeren.

Om deze storing te voorkomen, wachtte ik steeds $\frac{1}{4}$ uur of langer na het uitprepareeren van het hart, voordat aan de eigenlijke proef begonnen werd. De duidelijke veranderingen echter, die na *O* in proef VII en proef XI beschreven zijn, meen ik te moeten toeschrijven aan eene nawerking van den alcohol. Dat boezem en kamer zich hierbij verschillend verhouden, kan ons bij de groote morphologische en physiologische verschillen niet bevreemden.

Bij sommige experimenten vertoont zich nog een ander verschijnsel. Bij inwerking van alcohol damp komen de voetpunten der contractiecurven hooger te liggen, vooral van de kamercontracties. De diastole is minder volledig. Bij sommige proeven (V, VII) ontbrak dit geheel en al, bij andere (VIII, X) was het, vooral bij langdurige inwerking, zeer duidelijk. Zoo was de stilstand in proef X nagenoeg in systole. Eerst toen de spierwand hare tonische contractie grootendeels had verloren, traden zwakke pulsaties op. Bezie men nu het hart, dan heeft het een eenigszins dof, gerimpeld uiterlijk verkregen; de buitenste lagen spiercellen, vlak onder het viscerale pericard gelegen, zijn klaarblijkelijk door den alcohol damp gedood of in verstijving overgegaan.

Rana temporaria.

De ranae temporariae met hunne fijne huid en vlugge levendige bewegingen zijn over het algemeen voor physiologische experimenten, waarbij bewegingen nagegaan worden, ongemeen veel gunstiger dan de trage indolente esculentae. Ook de hartsactie is sneller, meer geaccentueerd, en op verschillende vergiften reageert het hart van rana temporaria anders en sterker dan dat van rana esculenta. *) Vooral door

*) Schmiedeberg, Beitz. zur Anat. u. Physiologie Festgabe für C. Ludwig. p. 222. 1875.
R. Koppe. Arch. f. exper. Path. und Pharm. Bd. III. p. 274.

dit laatste feit worden de temporariae belangrijk voor dit onderzoek. Daar zij echter moeilijker te verkrijgen zijn dan de esculentae (vooral in den winter), kon ik slechts weinige exemplaren er van onderzoeken. Hiervan gebruikte ik een groot gedeelte om den invloed van alcohol damp op het uitgesneden hart na te gaan, daar het bleek, dat vooral bij versch gevangen exemplaren met krachtige hartsactie het hart zeer sterk hierop reageerde. Uit de volgende experimenten moge dit blijken.

Proef XI. Middelgrootte rana temporaria. Te 10 uur 25' het hart uitgeprepareerd.

Behandeling als bij de vorige proeven.

Belasting boezem $\frac{1}{2}$ gram, vergrooting 12 maal.

Belasting kamer 1 gram, vergrooting 6 maal.

Temperatuur 16.4° Tijd in $\frac{1}{10}$ sec. aangegeven.

Tijd.	$As_1 - As_2$	$As - Vs$	$h As$	$h Vs$	Tijd.	$As_1 - As_2$	$As - Vs$	$h As$	$h Vs$
10.55'	1.89	0.36	9.3	16.3	O	2.64	0.36	7.4	12
11.	1.91	0.38	10.3	16.1		2.8	0.37	7	11.5
11.5'	2.09	0.4	10.6	15.9		Stilstand in diastole. Na O volgen dadelijk weer pulsaties.			
	2.07	0.4	10.6	15.9					
11.10'	2.1	0.4	12	15.8					
AI 11.11'	2.1	0.41	12	15.8	11.16	2.68	0.36	3.5	10
						2.69	0.35	4	10.6
11.11'	2.34	0.43	7.7	13.4	AIII 11.20'	2.7	0.35	4.5	11
	2.5	0.42	6.9	13					
		0.42	4.2	12.3	11.20'	2.68	0.38	7.2	11.5
O	Stilstand in diastole. Alcohol-damp vervangen door vochtige lucht. Dadelijk herstel.					2.7	0.4	6.4	11
						2.8	0.38	5.6	10.4
						2.7	0.35	4.5	10
	11.11'30"	2.5	0.43	5.3	O	stilstand in diastole.			
		2.45	0.43	5.8		15.2	0.38	1.2	8
		2.42	0.4	6.4		17.1	0.36	1.2	7.6
		2.4	0.38	6.7		3.66	0.39	1.2	8
11.12'	2.5	0.4	7.8	11.9		2.85	0.33	1.5	9.3
	2.5	0.4	7.9	11.9	11.22'	2.81	0.33	2.1	10.3
AII 11.15'						2.76	0.34	2.4	10
					11.25'	3.01	0.34	5.3	11
11.15'	2.5	0.4	10.1	14.2	11.27'	2.8	0.4	5	13.1
	2.48	0.4	9.6	14	11.29'	2.83	0.45	5.9	14.5
	2.45	0.38	8.9	13.4	11.30'	2.7	0.4	7	15.2
	2.65	0.36	8.1	12.5	11.32'	2.7	0.5	9.5	16

T.IJD.	As_1-As_2 .	$As-Vs$.	$h\ As$.	$h\ Vs$.	T.IJD.	As_1-As_2 .	$As-Vs$.	$h\ As$.	$h\ Vs$.
<i>Av</i> 11.22'									
11.33'	2.67	0.48	9.8	15.0	11.46'	2.62	0.48	9	15.4
	2.67	0.5	9.5	14.5		2.65	0.5	9.1	15.4
	2.7	0.5	9	14.1	11.50'	2.6	0.54	11	15
	2.7	0.5	8.4	13.6	12.	2.55	0.6	14	14.7
	2.75	0.45	7.5	13.4	12.3'	2.4	0.58	15	14.4
	2.88	0.47	6.5	13	12.7'	2.4	0.6	16	14
	2.9	0.49	6	12.2	<i>Av</i> 12.11'				
	Stilstand in diastole. Nadat de alcohol damp door vochtige lucht is vervangen, blijft het hart gedurende drie minuten in diastole. Eerste pulsaties 11.37'.				12.11'	2.4	0.6	16	13
11.37'	2.88	0.41	3	12.2		2.4	0.61	15	12.8
	2.87	0.42	3.2	12.2		2.4	0.6	14.1	12.4
	2.8	0.4	3.6	12.3		2.5	0.61	13.3	11.8
11.40'	2.78	0.48	4.8	13.4		2.7	0.6	12.5	11.3
11.42'	2.73	0.5	7.6	15		2.65	0.6	10.8	10.3
						2.65	0.6	10	10
						2.9	0.6	9	9.2
							0.6	7.5	8.5
						Stilstand in diastole.			

Nadat de alcohol damp door vochtige lucht vervangen was, begon het hart dadelijk weer regelmatig te pulseeren. Na eenige minuten werd weer alcohol damp geapliceerd (6^{de} maal) en na tien contracties stond het hart wederom in diastole stil. Na verwijdering van den alcohol damp duurde het eenige minuten, voordat zich weer pulsaties vertoonden. Na tien minuten pulseert het hart weer regelmatig.

Proef XII. Kleine rana temporaria. Om 2 uur 30' het hart uitgesneden.

Proefinrichting als in proef XI.

Temperatuur 14.8° C.

Van *A* tot *O* het hart in alcohol damp-atmosfeer.

T.IJD.	As_1-As_2 .	$h\ As$.	$h\ Vs$.	T.IJD.	As_1-As_2 .	$h\ As$.	$h\ Vs$.
3 uur.	2.1	9.25	18.5		1.9	8.7	16.5
	2.1	9.2	18.45		1.9	8	16
	2.05	9.2	18.5		2	7.5	15.8
3.5'	2.05	9.1	18.1		2.7	5.4	15.6
	2.1	9	18		2.9	2.8	15.8
	2.05	9	18		3.2	1	15.5
3.6'	2.05	9	17.8		3.25	0.9	15.4
<i>A</i>				<i>O</i>			
	2.05	9	17.5	3.7'	2.9	0.6	15.4
	2	9	17.2		2.8	0.6	15.2
	2	8.9	17		2.4	0.9	15.4

Tijd.	$As_1 - As_2$.	$h\ As.$	$h\ Vs.$
	2.1	1.5	15.7
	1.9	2.5	15.7
	1.8	3	15.5
	1.8	4.3	15.4
	1.85	6	15.3
	1.8	7	15.3

Tijd.	$As_1 - As_2$.	$h\ As.$	$h\ Vs.$
	1.9	7.6	15.4
	1.8	8	15.5
	1.9	8.3	15.6
	1.85	8.4	15.6
	1.9	7.6	15.7

Het verdere verloop der curve is zeer regelmatig. De duur van een hartslag blijft 1.95 sec. De hoogte der boezem-contracties ($d\ As$) stijgt regelmatig tot 8.4 mM., die der kamer-contracties blijft gedurende eenige minuten 15.7 mM. en daalt dan tot 13.6 mM. (3 uur 15 min.).

Nu werd weer gedurende 40 seconden het hart aan de inwerking van alcohol damp blootgesteld (3 uur 17').

Tijd.	$As_1 - As_2$.	$h\ As.$	$h\ Vs.$
3.17'	2.0	8.4	13.7
	1.95	8.3	13.6
	2.05	8.2	13.7
AII	1.95	8.3	13.7
	1.9	8.4	13.6
	2	8.2	13.5
	2.3	7	12.5
	2.9	5	11.5
	4.9	0.5	9.5
O	3.9	0.2	7
	3	0.4	7.3
	1.7	0.9	7.2
	1.7	1	7.1
	1.6	1.3	7
	1.7	1.5	7.1
	1.7	1.6	7
	1.8	1.7	7
	1.9	1.6	7

Tijd.	$As_1 - As_2$.	$h\ As.$	$h\ Vs.$
	1.8	1.5	6.9
	2	1.4	7
	2.1	1.2	7.3
	2.3	1	7.4
	2.5	1.3	7.6
	2.7	1.6	7.7
	3	1.7	7.8
	3.6	1.7	7.6
	4.5	1.8	7.4
	7.4	1.7	7.3
	11.9	1.5	7.2
	13	1.3	6.6
	14.2	1	6.5
	14.9	0.1	7.1
	14.1		7.4
	12.5		8.2
	11		9.6
	9.9		11.1
	7.5		12.2
	7		13.6
	6		14.5
	5		17

In den loop van twintig minuten worden nu de contracties van den boezem weer duidelijk zichtbaar en stijgen langzaam en regelmatig tot 9.1 m.M., die van de kamer bereiken eene hoogte van 18 m.M. en nemen daarna langzaam af tot 9.5 m.M. De polsfrequentie blijft stijgen, totdat de duur van één hartslag 2.1 seconde bedraagt, en blijft dan constant gedurende 20 minuten.

Te 4 uur 13 min. werd weder het hart aan de inwerking van alcohol damp blootgesteld. De duur van een hartslag daalde na eenige seconden van 2.1 sec. tot 1.9 sec. om daarna te stijgen tot 2.1 sec. De hoogte der boezem- en kamercontracties daalde tot 1 en 1.6 m.M. Nadat de alcohol damp verwijderd

was, daalde As_1-As_2 snel tot 1.7 sec. om daarna weer te stijgen, welke stijging na ± 60 sec. tot stilstand van het hart leidde. De boezem- en kamercontracties waren eveneens na aanvankelijke verhooging weder gedaald. Na een stilstand van twee minuten begon het hart weer langzaam te pulseeren; de pulsaties werden krachtiger en sneller, de boezemcontracties bleven echter nauwelijks zichtbaar, terwijl de hoogte der kamercontracties 12 m.M. bereikte. De duur van een hartslag was nu 4 sec.

Proef afgebroken.

Proef XIII. Kleine rana temporaria. Inrichting der proef als bij vorige proeven.

Temperatuur 14–13° C. Te 1 uur 40' het hart uitgesneden.

Tijd.	As_1-As_2	$As-Vs$	$h As$	$h Vs$	Tijd.	As_1-As_2	$As-Vs$	$h As$	$h Vs$		
2.20'	2.78	0.57	19.4	19.7	AII	2.27	0.55	17.9	18.8		
	2.8	0.58	19.4	19.6		2.27	0.58	18	18.6		
	2.8	0.52	19.5	19.6		2.27	0.58	17.8	18.6		
	2.76	0.5	19.3	19.5		2.28	0.59	17.8	18.3		
	2.8	0.5	19	18.5		2.3	0.6	17.7	17.5		
O	Stilstand in diastole.				O	2.27	0.58	17.5	16.5		
	9.75	0.42	16.1	17		2.42	0.58	16.8	15		
	13.3	0.43	16	12.5		2.5	0.58	15.8	13.6		
	11.0	0.4	13.8	13.2		2.7	0.59	13	11		
	9.1	0.42	13.3	15		2.9	0.58	11	9		
	10.3	0.4	13.5	16		Stilstand in diastole gedurende 1.5 minuut. Alcoholdamp vervangen door vochtige lucht.					
	3.85	0.43	13.5	15.7		2.42'30"	6.6	0.43	2.5	13.5	
	3.15	0.48	14	19.4			6.7	0.44	3.2	15.5	
	2.9	0.48	14.8	20.5			2.44'	5.1	0.44	9.8	19.4
	2.8	0.49	18.5	20.6			5.2	0.44	10.1	19.4	
2.25'	2.45	0.5	18.3	18.4	2.45'		2.6	0.46	14.6	21.4	
2.25'	2.25	0.5	18.3	18.3	2.44'	2.55	0.47	14.7	21.2		
	2.28	0.5	18.4	18.4		2.16	0.53	19.3	18.6		
2.30'	2.26	0.52	19.4	19	2.49'	2.15	0.55	19.5	18.6		
	2.26	0.52	19.5	19							
2.40'	2.27	0.54	18	18.7							

Uit deze reeks proeven (in het geheel ongeveer 25), waarvan de hier vermelde een voorbeeld geven, blijkt dus een veel snellere en minder eenvoudige reactie van het hart op de inwerking van alcoholdamp dan bij rana esculenta.

Hoezeer ook bij den eersten aanblik deze experimenten in resultaat schijnen te verschillen, zijn de uitkomsten bij nadere beschouwing toch wel onder één gezichtspunt te brengen.

In de eerste plaats blijkt de veel snellere reactie, die het best gedemonstreerd wordt door figuur 2 en 3.

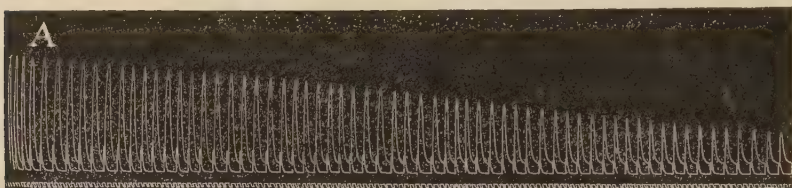


Fig. 2.

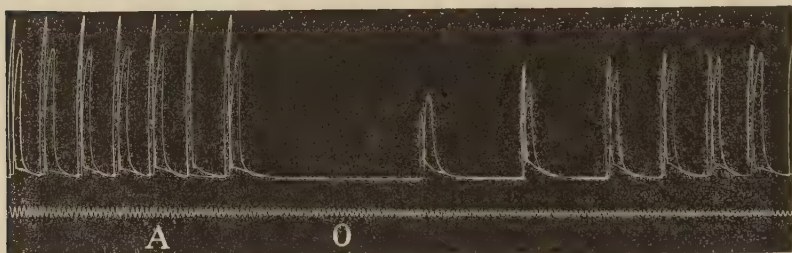


Fig. 3.

Figuur 2 geeft eene curve van een dubbel gesuspendeerd esculenta-hart, waarbij, van het begin der curve — bij A — af, het hart onder den invloed van alcohol damp wordt gebracht tot aan het einde van de figuur. Figuur 3 geeft eene curve van een op dezelfde wijze behandeld temporaria-hart, dat van A tot O aan de inwerking van alcohol damp is blootgesteld. In fig. 2 is de tijd in secunden, in fig. 3 in halve secunden aangegeven.

Dezelfde plotselinge stilstand bijna dadelijk nadat het glas met alcohol damp om het hart gebracht wordt, blijkt uit fig. 4 (ook hierbij de tijd in $\frac{1}{2}$ sec. aangegeven). Even snel als de invloed van den alcohol damp zich doet gelden, herstelt het hart zich weer als de alcohol damp door vochtige lucht vervangen wordt. Eenige secunden blijft het hart in rust, daarna begint het weer vrij krachtig met snel in grootte aangroeiende pulsaties te kloppen; dan vertoont zich evenwel de nawerking,

die geheel afhangt van den duur van de directe inwerking. — Hierover straks nader.

Wat de directe inwerking betreft, merkt men nu in de eerste plaats op, dat, zoo men hetzelfde uitgesneden hart met tussenpoozen aan de inwerking van alcoholholdamp blootstelt, de reactie niet op dezelfde wijze zich openbaart. Stond bij het begin van het experiment het hart reeds na eenige secunden in diastole stil, nadat het hart eenigen tijd is gesuspendeerd, is eene langere inwerking van alcoholholdamp daartoe noodig. Dit is o. a. te zien in proef XI, waarbij binnen anderhalf uur het hart zesmaal door alcoholholdamp tot diastolischen stilstand werd gebracht; het hart stond hierbij stil respect. 8 sec., 15 sec., 18 sec., 19 sec., 21 sec., 28 sec., na het begin der inwerking. Bij andere experimenten stond het hart na de eerste van twee werkingen, waaraan ongeveer 15 minuten na elkaar het hart werd

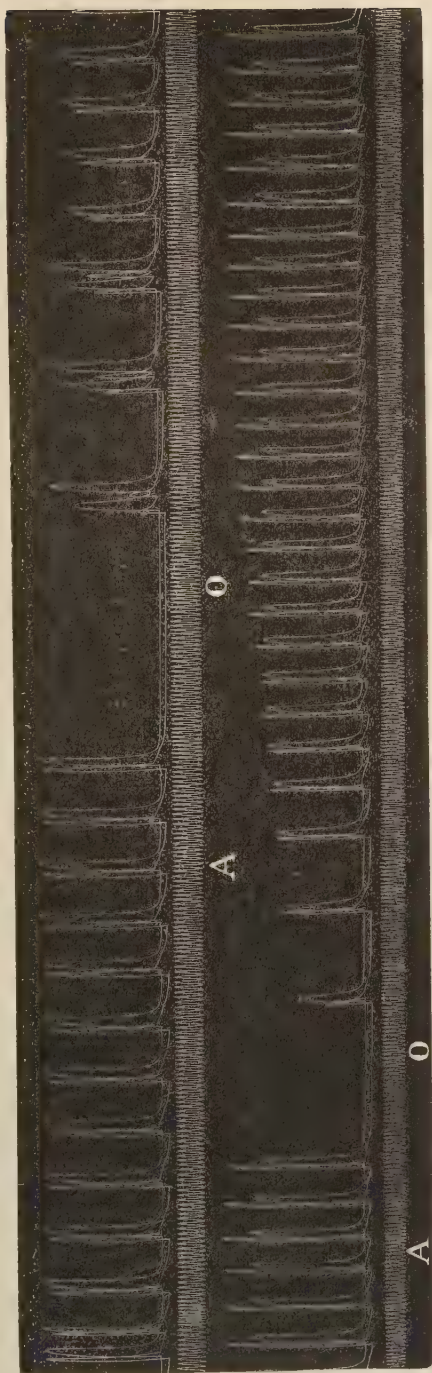


Fig. 4.

blootgesteld, na 3 tot 6 contracties stil; daarna echter kon men gedurende 8 tot 16 contracties alcohol damp om het hart brengen, zonder dat het stilstond. Zelfs kan hetzelfde hart bij het begin van het experiment de beschreven snelle reactie vertoonen, terwijl het later bij herhaalde applicatie van alcohol damp eene verandering vertoont, die meer gelijkt op de boven als voor *rana esculenta* karakteristieke reactie beschreven veranderingen, n.l. geen stilstand, doch langzame daling van de contractiecurven, in den beginne zonder groote frequentie-veranderingen. Deze laatste reactie vertoont het temporaria-hart somtijds reeds bij het begin van het experiment. Meestal is zulk een hart dan afkomstig van een slappen, weinig levendigheid vertoonenden kikvorsch, en in aanmerking nemende, dat hetzelfde hart, dat eerst bijna direct na inwerking van alcohol damp stilstond, na langen tijd uitgesneden te zijn geweest en in zeer ongunstige condities verkeerd te hebben, deze laatste reactie kan geven, meen ik het verschil in reactie voor een groot deel aan den meer of minder gunstigen physiologischen toestand te moeten toeschrijven, waarin het hart verkeert. Als bewijs hiervoor diene nog de volgende proef: bij eene vrij kleine *rana temporaria* werd het hart zoo uitgesneden, dat het grootste gedeelte van den sinus venosus in situ achterbleef. Nu werd aan een zeer licht rieten hefboompje de vena cava sup. gesuspenderd; de bewegingen dezer vene en van den mede uitgerekt wordenden sinus venosus konden als duidelijke curven van 2 tot 3 m.M. hoogte worden geregistreerd. In het aldus verkregen cardiogram was de beweging van den sinus en van de vene zichtbaar. Toen nu het preparaat aan de inwerking van alcohol damp werd blootgesteld, stonden na 3 contracties vena en sinus stil, om na verwijdering van den alcohol damp bijna dadelijk de pulsaties, nu iets versneld, te hervatten. Na eenige minuten werd weer alcohol damp geapliceerd. Nu duurde het 12 contracties voor de pulsaties tot stilstand kwamen, en duurde het een minuut voor herstel optrad. Tien minuten daarna gaf applicatie van alcohol damp eene langzame vermindering in frequentie en kracht der contracties, en duurde het na

verwijdering van den damp eenige minuten voor de vene weer hersteld was.

Hiervoor schijnt mij ook te pleiten het feit, dat terwijl in den winter het esculentahart zonder uitzondering de beschreven trage geleidelijk verloopende reactie gaf, waarbij zelfs eene 20 minuten durende inwerking van alcohol damp niet tot hartstilstand leidde, het mij bij zomerkikvorschen een enkele maal gelukte, door alcohol damp in eenige minuten stilstand te verkrijgen. Met nadruk moet ik er evenwel op wijzen, dat bij rana esculenta noch door gewijzigde suspensie aan den sinus of aan de vena cava, waarbij dat deel, dat de bron van de automatie is, zoo direct mogelijk aan de dampwerking werd blootgesteld, noch door verhooging van de temperatuur en daarmede van de dampspanning van den alcohol, ooit eene reactie kon worden verkregen, die gelijkt op de op de vorige bladzijden beschrevene. Deze laatste is typisch voor het temporariahart, en kan worden verklaard door prikkeling van den vagus. Hierdoor wordt tevens verklaard het feit, dat bij herhaalde applicatie van alcohol damp de stilstand zich eerst na langere inwerking vertoont, en eindelijk plaats maakt voor de beschreven geleidelijke veranderingen, daar de vagus door de herhaalde prikkeling minder prikkelbaar wordt, en eindelijk in het geheel niet meer prikkelbaar is. De geleidelijke veranderingen en de nog nader te beschrijven nawerking meen ik aan primaire veranderingen van de hartspeer zelf te moeten toeschrijven. Het ontbreken der snelle reactie bij winterkikvorschen en zwakke ranae temporariae kan samenhangen met geringe prikkelbaarheid van den vagus.

Verwijdert men, zoodra het hart tot diastolischen stilstand gekomen is, hetwelk dikwijls na eene aanvankelijke versneling van den rhythmus geschiedt, het met alcohol damp gevulde glas, dan herstelt het hart zich òf bijna onmiddellijk òf eerst na eenige secunden of minuten. De hoogte der contractiecurven stijgt snel, de pulsaties volgen spoediger na elkaar, totdat eene grootere frequentie van den hartslag is bereikt dan voor de inwerking. Daarna keert (zoo voor het tot stand brengen van diastolischen stilstand slechts korte inwer-

king noodig was) de hartslag tot den normalen vorm en de normale frequentie terug. Heeft de directe inwerking iets langer geduurd, dan is de nawerking ook langer. Ook hier komt het

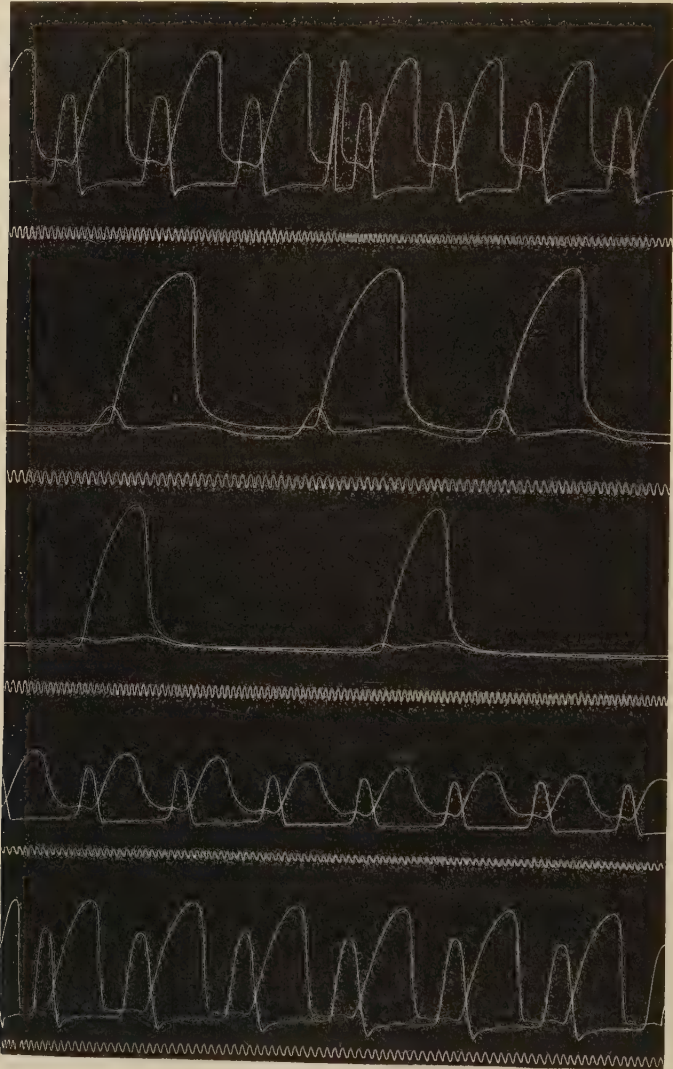


Fig. 5.

in de eerste plaats tot polsversnelling, die tot 20 % van de oorspronkelijke waarde kan stijgen. Daarop volgt evenwel na één of twee minuten een tweede polsvertraging, die na eenigs-

zins langeren duur van inwerking van den damp tot volkomen hartstilstand kan voeren. Uit dezen diastolischen stilstand ontwaakt het hart na 1 tot 5 minuten met door lange pauzen gescheiden pulsaties, waarbij vooral de kamercontracties hoog, soms zelfs tweemaal zoo hoog als vóór de alcoholinwerking zijn. Langzamerhand worden in den loop van enkele minuten de pulsaties sneller, de hoogte der kamercontracties bereikt een maximum en daalt dan weder, die der boezemcontracties stijgt tot boven de norm om daarna eveneens weer te dalen, totdat na 10 tot 20 minuten de vorm der

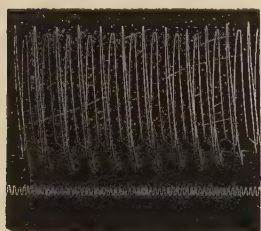


Fig. 6a.

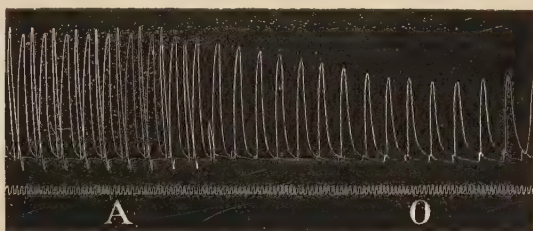


Fig. 6b.



Fig. 6c.



Fig. 6d.

contractiecurven en de snelheid, waarmede zij op elkaar volgen, weder volkomen normaal zijn. Nu eerst is het effect van de inwerking van den alcohol damp geheel voorbij. De curve blijft ook verder normaal.

Hiervan geeft figuur 5 een beeld. De onderste curve stelt de normale contractiecurve voor, bij de 2^{de} curve was het hart gedurende ongeveer 30 secunden aan de inwerking van alcohol damp blootgesteld geweest. Na de inwerking stond na eene aanvankelijke versnelling van den rhythmus, het hart stil gedurende 3 minuten. Daarna vertoonde het de pulsaties van de derde curve, eenige minuten later die van de vierde

curve, tien minuten later werd de vijfde curve geregistreerd, waarop de hartslag weder nagenoeg normaal blijkt te zijn.

Van de inotrope veranderingen, die zich voor kamer en boezem in de curven vertoonen, geven ook de verschillende gedeelten van fig. 6 een beeld. Fig. 6*a* geeft de normale contractiecurve van het dubbel gesuspendeerde hart vóór de alcoholinwerking. In fig. 6*b* wordt van *A* tot *O* alcohol damp om het hart gebracht. Fig. 6*c* vertoont de contractiecurve 8 minuten na het einde der directe inwerking, fig. 6*d* de contractiecurve 20 minuten na het einde der inwerking. De kamercontracties zijn iets afgenomen, doch nog hooger dan in fig. 6*a*, de boezemcontracties hebben een veel grootere hoogte bereikt.

Bij langeren duur van directe inwerking verkrijgt men geen terugkeer tot de norm. Dan blijft — vooral als het hart reeds langen tijd uitgesneden was geweest — de hartslag iets vertraagd.

Onder een groot aantal proeven treden nu variaties van het proces op, die samenhangen met den duur der inwerking en met individueele verschillen tusschen de verschillende proefdieren.

Soms veroorzaakt de alcohol damp bijna plotseling paralyse van den boezem (fig. 6*b*), terwijl de hartslagfrequentie nagenoeg onveranderd blijft en de kamercontracties slechts langzaam in grootte verminderen; een andermaal domineert de inotrope werking op beide hartsdeelen. Daarna echter treedt dan evenzoo de karakteristieke nawerking op.

Het minst uitgesproken is de dromotrope werking. Over het algemeen wordt de geleiding van den prikkel tusschen boezem en kamer versneld, en deze versnelling houdt ook na de directe inwerking aan, om bij het tweede stadium der nawerking, dat der polsvertraging, iets vertraagd te worden. Deze geringe werking hangt ongetwijfeld samen met het ten gevolge van de dubbele suspensie meer beschut liggen der blockvezelen, doch is hiervan niet geheel en al het gevolg, daar ook bij het enkel gesuspendeerde hart de dromotrope werking het minst uitgesproken is.

II. Invloed van alcohol damp op het hart in situ.

Hierbij gebruikte ik slechts exemplaren van *rana esculenta*. De wijze waarop de proef was ingericht, was ongeveer dezelfde als die, welke op bl. 22 beschreven werd.

Het resultaat dezer experimenten was, dat de alcohol damp slechts weinig invloed op het in situ kloppende hart uitoefent. Bij *rana esculenta* verandert de polsfrequentie bij kortstondige inwerking slechts zeer weinig of in het geheel niet; bij langdurige inwerking treedt eene duidelijke vertraging van den hartslag in, die na het verwijderen van den alcohol nog eenige minuten duurt en daarna langzaam tot de norm terugkeert. Afkoeling van het hart ten gevolge van de langdurige verdamping van den alcohol kan hierbij storend hebben ingewerkt.

Dat de bij het uitgesneden hart zoo duidelijk uitgesproken chronotrope werking bij het in situ pulseerende hart zoo weinig op den voorgrond treedt, moet ongetwijfeld ook hierin worden gezocht, dat de sinus venosus of in het geheel niet of slechts voor een klein gedeelte aan de directe inwerking van den damp is blootgesteld. Immers juist door den borstwand zoo weinig mogelijk te openen laat men den sinus venosus geheel beschut. Daarenboven is hij dikwijls door een dun laagje bloed, uit de wonde in den borstwand gevloeid, overdekt.

Het is dus geheel in overeenstemming met de waarnemingen van Gaskell en Engelmann, dat slechts inwerkingen op den sinus venosus invloed hebben op de polsfrequentie. Bij suspensie van den sinus venosus en van de venae cavae na verwijdering van atriën en ventrikel bleek dan ook de frequentie der contracties wel door den alcohol damp veranderd te worden. Er trad eene kort durende versnelling, daarna vertraging van den hartslag op. Werd een grooter gedeelte van den borstwand weggenomen, het frenulum cordis doorgesneden en het pericard zoo ver mogelijk verwijderd, zoodat, als de ventrikel door het suspendeeren werd opgelicht, de geheele sinus venosus bloot lag, dan had de alcohol damp wel versnellenden invloed op de polsfrequentie, doch ook dan slechts gering.

Ook hier volgde evenwel eene duidelijke nawerking, vertraging die slechts langzaam verdween.

Bij langere inwerking wordt de hoogte der contracties geringer en de diastole minder volkomen. De ventrikelwand verkrijgt dan hetzelfde doffe aspect dat voor het uitgesneden hart beschreven werd. Ook hier werkt dus de alcohol damp op de buitenste lagen van den hartwand en brengt de hartspier in eene tonische contractie, die echter na de verwijdering van den alcohol damp spoedig verdwijnt. Dat de elasticiteit van den spierwand lijdt, blijkt ook uit den niet zoo scherp geteekenden vorm dien de curve der hartcontracties door den alcohol damp aanneemt.

C. Invloed van alcohol van verschillende concentratie op het kunstmatig met bloed doorstroomde hart.

Voor vele physiologische en vooral voor pharmacologische vragen is het van het grootste belang, het hart zoo volkomen mogelijk van het overige lichaam gescheiden, onder goede voedingsvoorwaarden, gedurende langen tijd regelmatig pulserend te houden. Om dit te bereiken, trachtte men het hart kunstmatig met arterieel bloed te doorstroomen, en het is de groote verdienste van Ludwig geweest, op dit gebied het eerst den weg te hebben gewezen. Het zou mij te ver voeren, indien ik de verbeteringen, die in de techniek dezer experimenten telkens werden aangebracht, wilde nagaan. Ik kan daarvoor verwijzen naar de beschrijving van Rümke in de Geneesk. Bladen (4de Reeks No. X, XI, 1897). Slechts wil ik er op wijzen, hoe men na de eerste proeven van Cyon, Coats en Blasius er meestal van afzag, de kleppen van het hart zelf bij de kunstmatige doorstrooming te doen functioneeren, en er kunstmatige ventielen in de circulatie werden ingeschakeld, die het bloed in de juiste richting leidden. Eerst in den laatsten tijd zijn door Hürthle (1892), Santesson (1897) en Rümke (1897) bij hunne doorstroomingsproeven op het rana-hart weder de kleppen van het hart zelf als ventielen gebruikt.

Bij het normale rana-hart had ik de suspensie-methode

toegepast, en trachtte nu in de eerste plaats deze methode ook bij het kunstmatig doorstroomde rana-hart toe te passen. Daartoe moest het hart dus zoo goed mogelijk in situ gehouden worden en de circulatie zooveel mogelijk volgens hetzelfde principe als bij het normale hart geregeld zijn.

Ik bracht daarom eene canule in de vena cava inf. en eene in de aorta, volgens het principe door Coats, Blasius, Rümke en Santesson aangegeven. De geheele behandeling is daarbij als volgt: Bij het proefdier worden hersenen en ruggemerg verwoest, de borstwand opengeknipt, sternum, sleutelbeenderen en voorste extremiteiten verwijderd; nu worden ook de buikingewanden en de galblaas weggenomen behalve de lever, en de kikvorsch in het lumbaal gedeelte doorgeknipt.

Bij het wegnemen der buikingewanden zakken de leverkwabben uit elkaar, zoodat de vena cava inf. tot aan hare splijting in de vena hepaticae blootkomt. Nu wordt het pericard wijd gespleten, de ventrikelpunt met de bij het suspenderen gebruikte serre-fine gevat om het hart daaraan te kunnen oplichten, de rechter aorta-tak onderbonden en losse ligaturen gelegd om de linker aorta en om de vena cava inf., zoo laag mogelijk. Daarbij wordt of het frenulum cordis doorgeknipt, of, zoo het hart dubbel gesuspenseerd moet worden, in situ gelaten, en de vena cava buiten het pericard om geprepareerd.

Bij het leggen der ligaturen verdient het aanbeveling de draden eerst in physiologische zoutsolutie te dompelen, daar anders bij het doortrekken van den drogen stroeven draad licht laesies van arterie- of venenwand kunnen ontstaan. Nu worden canules in vene en arterie gebracht, zoo laag resp. hoog mogelijk, zoodat de opening van de venencanule nog buiten of even in den sinus venosus ligt, die van de aortacanula nog buiten den bulbus aortae. Het is niet noodig de venae cavae superiores en de vena pulmonalis te onderbinden. Heeft men slechts zorg gedragen deze venen en den long-hilus niet te laedeeren, dan is geen bloeding te vreezen. Zelfs bij uren lang doorvoeren van bloed lekt het preparaat nergens.

Nu wordt het hart, zooveel mogelijk dus in zijne normale

verhoudingen gelaten, op het verschuifbare tafeltje gebracht, in de schematische teekening met *T* aangegeven en de canules aan aan- en afvoerbuis verbonden.

Het bloedreservoir bestond uit drie Mariotte'sche flesschen (*M*) door een kranensysteem verbonden aan de aanvoerbuis, zoodat zij na elkaar en elk op zichzelf in de circulatie konden worden gebracht.

De open reservoirs van Hürthle *) schijnen mij geen voordeel te geven. In de eerste plaats leveren zij bij het gebruik van meer dan één reservoir dezelfde bezwaren als de Mariotte'sche flesschen op, n.l. dat de drukking van de vloeistof niet gemakkelijk volkomen gelijk te maken is. Bij voorzichtig naast elkaar stellen van de niet zeer wijde Mariotte'sche flesschen kan men de drukking tot op $\frac{1}{2}$ m.M. nauwkeurig gelijk maken, wat volkomen voldoende is.

In de tweede plaats leveren vooral bij pharmacologische experimenten, waarbij vluchtige stoffen in het bloed zijn gebracht, de open reservoirs, waar het bloed indruppelt, het groote nadeel op, dat een gedeelte der stof verdampt en dus de proef onzuiver wordt. In de derde plaats verliest men het groote voordeel van de Mariotte'sche flesch, dat door het telkens doorstrijken van luchtbellens de roode bloedlichaampjes belet worden, naar beneden te zinken, wat vooral bij langen tijd durende experimenten een bezwaar is, en hierdoor ook de desarterialisatie van het bloed niet zoo spoedig plaats vindt.

Om deze redenen ben ik bij het gebruik der Mariotte'sche flesschen gebleven; door het in fig. 7 in horizontale projectie weergegeven kranenstel communiceerden deze flesschen met de vena cava-canule.

De afvoerbuis, die aan de aorta-canule werd verbonden, bestond uit een caoutchoucslang, in het midden van een zijstuk (*A*) voorzien, en eindigende in een glazen buis met omgebogen eind (*B*), die naar willekeur hooger of lager boven het hart kon worden gesteld.

Bij *A* gaf een driewegkraan toegang tot een zijstuk, dat

*) Hürthle. Arch. f. exper. Path. und Pharm. Bd. XXX 1892.

bestond uit een caoutchoucslang, eindigende in een rechtopstaande lange glazen buis (*C*) met vrij nauw lumen.

De driewegkraan was zoo geconstrueerd, dat men door haar om te draaien òf de aorta-canule verbond met de omgebogen buis *B*, of met de stijgbuis *C*, òf den afvoer uit de aorta sloot en *C* met *B* verbond.

Was de aorta-canule met *B* verbonden, dan stroomde het bloed onder eene drukking, die afhing van de hoogte van *B* boven het hart, uit de opening van *B* in steeds even groote

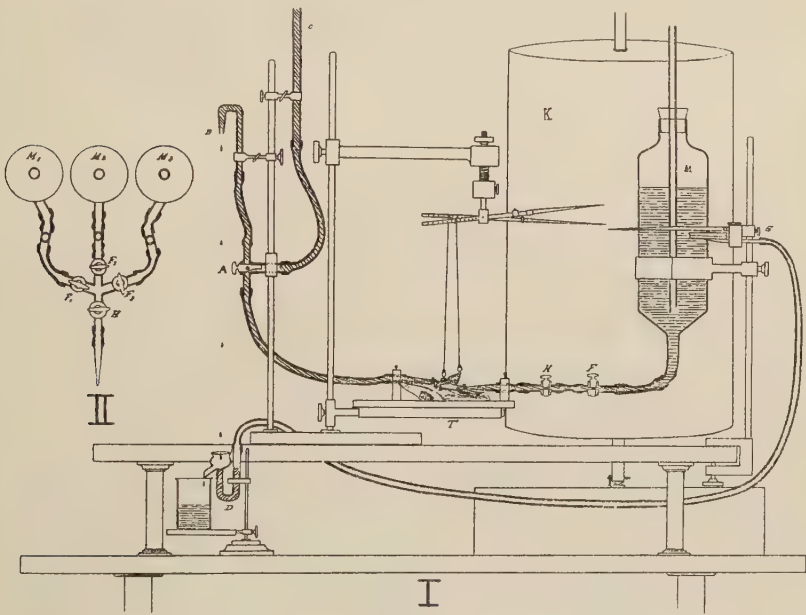


Fig. 7.

druppels uit. Uit het aantal dezer druppels was dus het slag-volume van het hart te meten. Om dit te bereiken liet ik in den beginne de druppels vallen op een over een glazen tambour van Marey slap gespannen vlies; de drukking, door den vallenden druppel op het vlies uitgeoefend, werd door luchttransport naar een Marey'schen cardiograaf overgebracht, waarvan de hefboom juist onder de contractiecurve op den beroeten trommel registreerde. Later evenwel verving ik, daar door de trillingen der slap gespannen membraan de

curve verontreinigd werd, den tambour volgens het voorbeeld van Rümke *) door een U-vormige buis, die ik echter niet met kwik, maar met bloed of met physiologische zoutsolutie vulde (*D*, fig. 7). De beweging van de vloeistof in deze buis werd op dezelfde wijze geregistreerd.

Werd de kraan bij *A* zoo gedraaid, dat de aorta-canule met *C* verbonden was, dan was de afvoer langs *B* gesloten. Het hart pompte dan het verwerkte bloed in de stijgbuis *C*, en dit zoolang totdat de drukking van de bloedzuil op de aortakleppen gelijk was aan de kracht, waarmede de ventrikel het bloed in de aorta trachtte te persen. De hoogte van de bloedzuil, vermenigvuldigd met het soortelijk gewicht van het bloed, stelde dan de absolute kracht voor, die het hart in staat was te ontwikkelen. Een groot bezwaar van deze methode (die door Favel, Durdufi, Rümke e. a. ook wordt aangewend) is, dat het hart een tijdlang onder hoogen, voortdurend stijgenden druk moet arbeiden, en dus sterk vermoeid wordt. Dat dit een groot bezwaar is, blijkt uit de volgende proef:

Door de constructie van de kraan bij *A* was het mogelijk, de verbinding van de aorta met de opening bij *B* te herstellen, terwijl de bloedzuil in *C* zoo hoog bleef staan, als zij door het hart was opgevoerd. Nadat nu eerst het bloed door het hart in stijgbuis *C* tot maximale hoogte was opgepompt, werd de kraan bij *A* zoo gesteld, dat het hart weer bij den normalen aortadruk pulseerde, en na 20 normale pulsaties het hart weer met stijgbuis *C* verbonden. Het bleek nu, dat het hart weer kracht had verzameld om den druk, die eerst voldoende was geweest om de aortakleppen gesloten te houden, te overwinnen en het bloed nog hooger op te pompen. Soms rees het bloed een derde maal nog iets hooger. Zoo verkreeg ik bij het hart eener kleine rana esculenta, dat met kalfsbloed doorstroomd werd bij een venendruk van 5 cM. en een aortadruk van 18 cM. de volgende cijfers:

absolute bloedsdruk eerste opname 53 cM.

» » tweede » 57.5 »

*) L. C. Rümke l. c. pag. 209.

absolute bloedsdruk derde opname 58.4 cM.

» » vierde » 58.4 »

Nadat nu het hart gedurende eenigen tijd normaal gepulseerd had, liet ik het bloed uit buis *C* zoover wegvloeien, dat de bloedzuil 20 cM. hoog was (het niveau van den bulbus aortae als nulpunt gerekend), en liet nu weer het hart bloed in buis *C* oppompen. Het resultaat was, dat nu de absolute bloedsdruk 54.1 cM. bedroeg.

Bij eene wijze van experimenteren als de beschrevene, waarbij de bloedsomloop door de eigen kleppen van het hart geregeld wordt, is het telkens bepalen van de absolute kracht volgens deze methode van zeer nadeeligen invloed op het verdere verloop van het experiment. Wel heeft men niet de nadeelen die bij het bepalen van den maximaaldruk volgens de isometrische methode van Franck en Hürthle optreden, zooals groepenvorming en onregelmatigen rhythmus, maar het hart wordt al spoedig gedilateerd, vooral de boezem en de bulbus aortae, hetwelk zich ook hierdoor openbaart, dat bij de bepaling van de absolute kracht, terwijl het hart bloed in de stijgbuis perst, het bloed niet met regelmatige schokken opstijgt, maar na elke stijging weder eene vrij aanzienlijke daling vertoont, die aanduidt dat na elke systole weer bloed door de niet meer sluitende aortakleppen in het hart terugstroomt.

Daar het bij de meeste experimenten mijn doel was de polsfrequentie, de snelheid van geleiding en den vorm van het cardiogram na te gaan, bepaalde ik meestal de absolute kracht niet.

Als normalen aortadruk nam ik volgens het voorschrift van Santesson doorgaans 18—20 c.M. bloed, als venendruk 4—5 c.M. bloed.

Evenals bij de vorige experimenten werd uitdroging van het hart voorkomen door een met physiologische zoutsolutie bevochtigd kokertje van filtreerpapier om het hart te plaatsen.

Als voedingsvloeistof gebruikte ik volgens het voorschrift van Heffter *) runder- of kalfsbloed, verdund met twee deelen

*) A. Heffter. Arch. f. exper. Path. Bd. XXIX.

physiologische zoutsolutie, door schudden met lucht gearterialiseerd.

De bewegingen van atrium en ventrikel werden door middel van de suspensie-methode geregistreerd. Hierbij bleek het volkomen onnoodig te zijn bij de dubbele suspensie een zijden draad over de atrioventriculairgrens te leggen. Indien slechts het frenulum cordis intact gelaten is, wordt de ventrikelbasis door de ligatuur om de vena cava-canule voldoende gefixeerd, om zuivere curven van boezem- en kamercontractie te verkrijgen, zonder dat men zijn toevlucht nemen moet tot het spannen van een draad over de atrioventriculairgrens, die de circulatie toch altijd iets belemmeren zal.

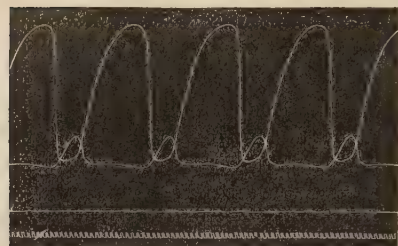


Fig. 8.

Het geregistreerde cardiogram blijkt volkomen overeen te stemmen met dat van het onder normale omstandigheden pulseerende rana-hart verkregen.

Fig. 8 en 9 geven daarvan een voorbeeld. De tijd is in $\frac{1}{6}$ seconden aangegeven, het slagvolume is boven de tijdlijn geregistreerd.

Enkele eigenschappen van het cardiogram treden bij deze methode meer op den voorgrond dan bij het normale hart.

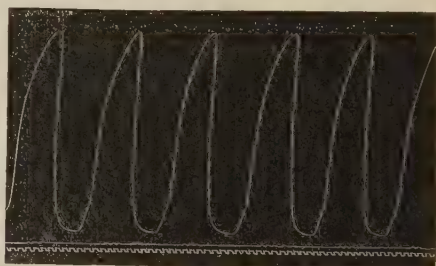


Fig. 9.

In de eerste plaats ziet men somtijds bij langdurige doorstrooming van het enkel gesuspendeerde hart het cardiogram, dat gedurende de eerste twee uren volkomen gelijkvormig gebleven was, langzamerhand een eenigszins anderen vorm aannemen.

Uit de onderste curve van fig. 10, te 11 uur 20 min. geregistreerd, ontwikkelt zich na 20 minuten de tweede curve. Na 2 uren is hieruit de derde curve ontstaan (1 uur 35 min.);

nadat daarna gedurende 3 uren bloed door het hart gevoerd werd, verkreeg het cardiogram den vorm van de 4de curve van fig. 10.

Men ziet, hoe vooral het veel sterker uitgesproken zijn van de tweede anakrote verheffing aan de curve een ander karakter geeft. Tevens had zich aan het hart eene duidelijke dilatatie ontwikkeld, ook van den bulbus aortae en van den boezem.

De verklaring door Engelmann van deze tweede verheffing gegeven, dat zij afkomstig is van de rekking der aorta door het van uit den ventrikel er in gepreste bloed, geeft ook hier uitkomst. Door de dilatatie van den boezem moet de aorta een grooter gedeelte van het gewicht van den hefboom dragen dan vroeger. Daarbij is de aorta zelf gedilateerd en zal dus door het instroo-mende bloed sterker gerekt worden, en meer dan te voren het geval was, de verkorting van den ventrikel compenseeren.

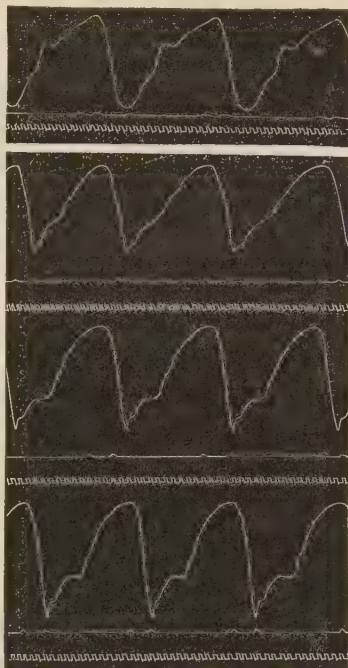


Fig. 10.

Dat deze verheffing afhankelijk is van het met bloed gevuld zijn van het hart, blijkt ook hieruit, dat als men den bloedstoevoer naar het hart afsluit, de curve dadelijk den meer eenvoudigen vorm aanneemt, en zoodra men den bloedstoevoer herstelt, de curve weer den vorigen sterk geprononceerden trikroten vorm herkrijgt.

In de tweede plaats blijkt de vorm van het cardiogram bij hetzelfde hart zeer afhankelijk te zijn van den druk waaronder het bloed in het hart stroomt en van de mate van vulling van het hart. Door meerdere vulling van het hart wordt de hoogte van het cardiogram geringer. Is het hart slechts matig gevuld, dan wordt het door het overwicht van

den hefboom uitgerekt en de slappe wanden geven mede in de richting van de trekkende kracht. Wordt het hart nu meer gevuld, dan zal het hart zich meer spannen en minder uitgerekt kunnen worden door het overwicht van den hefboom. Dit kan zelfs zoover gaan, dat terwijl bij het bloedledige, enkel gesuspendeerde hart de boezemcontractie zich in het cardiogram uit door eene *verheffing* van de lijn, zij bij het

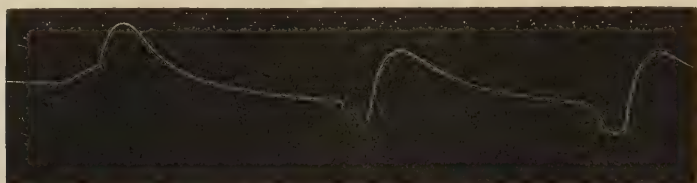


Fig. 11.

met bloed gevulde hart zich uit door eene *daling*. In fig. 11 werd na de eerste contractie (links) van de fig., waar boezem- en kamercontractie zich als twee op elkander volgende verheffingen toonen, op de plaats door een kruisje aangegeven, de kraan van het bloedreservoir plotseling geheel geopend, zoodat het bloed onder eene drukking van 4 cM. bloed in het reeds gedilateerde hart stroomde. Direct veranderde de vorm der

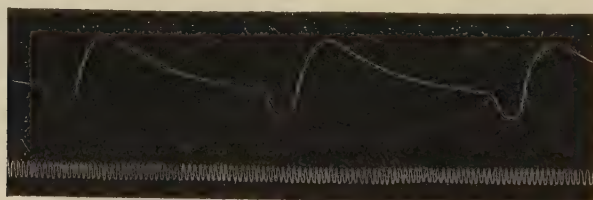


Fig. 12.

curve; op de plaats, waar de boezemcontractie eene verheffing van de lijn gaf, vertoont zich nu eene daling, die bij de daaropvolgende pulsatie nog meer geprononceerd is en ook bij de volgende contracties blijft bestaan (fig. 12). Tevens is de kamercontractie lager. Nadat de bloedstoevoer weer afgesloten was, hernam in eenige contracties de curve weer haren vroegeren vorm.

De verklaring is eenvoudig. Door de dilatatie was de boezem

vooral in de breedte uitgezet, en werd nu in lengterichting, evenals de kamer, door het hefboompje naar boven getrokken. Trekt nu de boezem zich samen, dan doet zij dat vooral in circulaire richting; de dwarse doorsnede van den cylinder wordt kleiner, en daar ten gevolge van de met de dilatatie gepaard gaande insufficiëntie de ventrikel nog voor een gedeelte met bloed gevuld is, kan de boezem slechts een klein gedeelte van haren inhoud in den ventrikel persen.

Daar dus bijna dezelfde hoeveelheid vloeistof in een zuil van geringer dwarse doorsnede vervat is, moet noodwendig de zuil langer worden; de kamer wordt dus als het ware door de boezemcontractie opgelicht en dit uit zich in de curve door eene daling van de lijn.

De beschreven veranderingen van het cardiogram maken de bestudeering van *inotrope* werkingen van verschillende stoffen volgens deze methode zeer moeilijk, doch men kan de bezwaren elimineeren door gedurende eenige contracties den bloedstoevoer af te sluiten, en dan de pulsaties van het nage-noeg bloedleege hart te registreeren. Het hart lijdt in het minst niet van zulk eene enkele secunden durende onderbreking van de circulatie.

Wel zullen deze veranderingen daar, waar men de bewegingen van het hart bij een normalen kikvorsch registreert en veranderingen teweegbrengt, die op de bloedvulling van het hart invloed uitoefenen, de bestudeering van de inotrope werking dier veranderingen moeilijk en onnauwkeurig maken.

Alle veranderingen door directe en reflectorische vagusprikkeling, door huidreflexen te voorschijn roepen, zullen de bloedvulling van het hart veranderen, en slechts onder groot voorbehoud zal men dan, zoo men inotrope veranderingen van de hartsactie in de curve ziet optreden, daaruit mogen concludereen tot primair inotrope werkingen van de aangewende prikkels.

Doorstroomingsproeven over de werking van alcohol.

Voor zoover ik kan nagaan is bij de bestudeering van den

invloed van alcohol op het kunstmatig doorstroomd kikvorsch-hart alleen gebruik gemaakt van de perfusie-canule of de Williamsche canule.

R. Maki *) ging in 1884 na den invloed van kamfer, coffeïne en alcohol op het rana-hart met behulp van de canule van Williams, waarin hij eenige veranderingen aanbracht. Hij vond bij een uiterst gering alcoholgehalte (0.02—0.08 %) geringe, doch duidelijke stijging van den bloedsdruk en iets snellere en sterkere hartpulsaties.

Bij hooger alcoholgehalte (0.2—0.3 %) trad eene daling van bloedsdruk en polsfrequentie in, die voortdurend toenam, totdat ongeveer na een uur bloed door den hartswand drong en het hart in systole stilstond. Ook als door wijnsteenzuur koperoxydule natrium de hartswerking verzwakt was, trad bij een gering alcoholgehalte van het bloed (0.1 %) stijging van den bloedsdruk en krachtiger hartswerking op, terwijl de polsfrequentie niet veel veranderde.

Nu begaat Maki een fout, die de waarde zijner proeven veel vermindert. Bij geen enkele zijner proeven voert hij, na de bloedsdrukverhooging en vermeerderde polsfrequentie te hebben geconstateerd, weder normaal bloed door het hart. Hij constateert dus nergens een terugkeer tot de norm bij vervanging van het alcoholhoudend bloed door normaal bloed.

Hierdoor mist hij alle contrôle, dat de geconstateerde veranderingen werkelijk door den alcohol werden teweeggebracht. En vooral bij zijne proeven schijnt mij dit noodzakelijk, omdat bij 27 van de 34 proeven, die hij met het apparaat van Williams bij het rana-hart nam, ongeveer $\frac{3}{4}$ uur of 1 uur na het begin van de proef bloed door den hartswand drong en bij 21 experimenten het hart ongeveer 1 uur na het begin van de proef in systole stil bleef staan; bij de uiterst geringe hoeveelheden alcohol, kamfer en coffeïne, die in het bloed werden gebracht, kan men bezwaarlijk deze groote laesies aan de werking van deze vergiften toeschrijven. Maki deed zijne proeven in den zomer en voegde bij het bloed, dat

*) Rioschiro Maki. Inaug. Dissert. Strassburg 1884.

hij gebruikte, $\frac{1}{10}$ % koolzure natron om de verminderde alkaliescentie er van tegen te gaan. Spoedige destructie van de voedingsvloeistof zal dus bij zijne proeven eene groote rol gespeeld hebben. Hoe dit zij, in ieder geval heeft Maki niet de zekerheid, dat zoo hij geen alcohol, kamfer of coffeïne bij het bloed had gedaan, het hart wel regelmatig was blijven pulseeren zonder dat er bloed door den hartswand drong. Ook wat betreft de veranderingen van bloedsdruk en polsfrequentie zijn zijne proeven verre van bewijzend. Nu eens stijgt de bloedsdruk en blijft de polsfrequentie dezelfde, dan weer stijgt de polsfrequentie, terwijl de bloedsdruk gelijk blijft of daalt, dan weer blijft de polsfrequentie gedurende 10 minuten na invoering van alcoholhoudend bloed dezelfde, om eerst daarna te stijgen. Een duidelijk beeld van den loop van het vergiftigingsproces geven deze proeven niet.

Dieballa *), die eenige jaren later met het apparaat van Williams hetzelfde onderzocht, kon eerst bij meer dan 0.144 % alcohol in de voedingsvloeistof (gummi-oplossing volgens Albanese) veranderingen constateeren. Hij bepaalde voor verschillende stoffen der alcohol- en chloroformgroep de minimale dosis die, in het hart gebracht, duidelijk veranderingen deed ontstaan en de »minimal letale Dosis», d. w. z. de kleinste dosis, die bij 30 minuten doorstrooming het hart tot stilstand bracht. Hij bepaalde deze beide grenswaarden eerst voor chloroform en richtte bij het onderzoek der andere stoffen zijne dosis naar het moleculair equivalent. 0.144 % alcohol in de normaaloplossing gaf geene afwijking, 0.288 % alcohol gaf slechts afname van de polshoogte, terwijl polsfrequentie en diastolische drukhoogte (maximaaldruk) gelijk bleven. Bij een concentratie van 0.587 % uitte zich de werking van den alcohol vooral door arhythmie en afname van de polshoogte.

De cijfers, die hij als voorbeeld aangeeft, vertoonen echter groote onregelmatigheid en onduidelijke werking van den alcohol. Bij een alcoholgehalte van 4.7 % bracht de vloeistof eene sterke daling van de diastolische drukhoogte teweeg; in

*) G. Dieballa. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. XXXIV.

de polsfrequentie was geen groote vertraging te bemerken. Bij een alcoholgehalte van 9.4 % van de vloeistof trad binnen eenige secunden diastolische hartstilstand in, die, door het hart met normaalgummi-oplossing te doorspoelen, in eenige minuten weer geheel opgeheven werd. Eene polsversnelling werd door Dieballa dus niet geconstateerd, slechts verlam-mende eigenschappen kent hij aan den alcohol toe.

Ook Dreser *) gebruikte het apparaat van Williams. Hij constateerde bij een gering alcoholgehalte (0.032 %) geen noemenswaarde verandering in absolute kracht. Slechts in één proef zag hij eene voorbijgaande en geringe verhooging van de absolute kracht van het hart na invoering van het alcoholhoudend bloed. Bij hooger alcoholgehalte van het bloed werd dadelijk de absolute kracht minder. De alcohol werkte dus slechts verlam-mend.

Bij de door mij met het op de vorige bladzijden beschreven apparaat verrichte proeven was het vooral mijn doel de veranderingen in polsfrequentie en slagvolume, in snelheid van geleiding van den prikkel en in den vorm van het cardiogram na te gaan. De bepaling der absolute kracht liet ik om de op bl. 58 genoemde redenen bij de meeste proeven achterwege.

Bij de proeven, waarbij de absolute kracht bepaald werd, vond ik bij laag alcoholgehalte doorgaans eene geringe verhooging in het begin van de alcoholwerking, doch daarna eene verlaging die na toevoering van normaal bloed weer voor eene stijging tot de normale hoogte plaats maakte.

Bij iets hooger alcoholgehalte van het bloed gaf de alcohol direct eene verlaging.

Het niveau van den bulbus aortae als nulpunt gerekend, vond ik de volgende waarden in c.M. voor de hoogte, waartoe het hart het bloed in de stijgbuis vermocht op te pompen.

De cijfers werden telkens met 5 minuten tusschenpoos bepaald.

*) H. Dreser. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. 1888.

Vóór de alcoholinwerking	I.	II.	III.	IV.
	57	65	53	61
	58	67	53	59
	58	66	52	61
0.09 % alcohol in het bloed			0.5 % alc. in het bloed	
	59	65	52	61
	61	69	52	63
	59	71	50	64
	60	68	49	63
Normaal bloed				
	57	66	48	62
	57	66	50	60
	54	65	48	57

Bij een alcoholgehalte van 2 % in het bloed werd de stijghoogte, die van te voren 56 c.M. bedroeg en evenals in bovenstaande tabel gedurende 15 minuten nagenoeg constant bleef, onder den invloed van alcohol tot 46 c.M. gereduceerd, om na vervanging van het alcoholische bloed door normaal bloed weer tot 54 c.M. te stijgen. Daarbij ontstond echter sterke dilatatie van den bulbus aortae.

Bij een alcoholgehalte van 6 % daalde de absolute kracht onder 20 c.M. bloed.

In tegenstelling met de opgaven van Dieballa heb ik nooit arhythmie als gevolg van de alcoholinwerking zien optreden, behalve bij een zeer hoog alcoholgehalte (10—15 %), waardoor de geleiding tusschen boezem en kamer opgeheven werd. Altijd bleef de hartslag regelmatig.

De uitkomsten, waartoe mijne proeven hebben geleid, zijn nu in het kort de volgende:

0.1 % alcohol of minder, in het bloed gebracht, oefent meestal geen duidelijken invloed op de hartswerking uit. Soms is de absolute kracht iets verhoogd (zie bovenstaande cijfers), soms worden ook de contracties iets hooger, terwijl het slagvolume gelijk blijft; een andermaal zijn geen duidelijke met zekerheid op de werking van den alcohol terug te voeren veranderingen zichtbaar.

0.2 % alcohol, in het bloed gebracht, geeft duidelijke pols-

versnelling met versnelling van de geleiding van boezem op kamer. Bij langer inwerking wordt deze versnelling geringer. De afzonderlijke contracties worden daarbij hooger, terwijl het slagvolume nagenoeg gelijk blijft.

0.5 % alcohol in het bloed geeft eene duidelijke polsversnelling; die gedurende langen tijd kan blijven bestaan (zelfs tot 20 minuten) doch bij langere inwerking in vertraging overgaat. De polsversnelling kan echter ook zeer gering zijn en bijna dadelijk overgaan in polsvertraging. De contracties worden iets hooger, daarna lager en zwakker.

1—2 % alcohol, in het bloed gebracht, geeft eveneens eene voorbijgaande polsversnelling, die echter spoedig in polsvertraging overgaat. De contracties worden lager, de werking van het hart zwakker, de geleiding van den prikkel van boezem op kamer iets langzamer, de slagvolumina geringer.

5 %. Hoogere procenten alcohol geven slechts polsvertraging en verzwakking, doch kunnen gedurende langen tijd door het hart gevoerd worden zonder de pulsaties op te heffen.

10 % alcohol en hooger geeft na eenige secunden polsvertraging, die al spoedig in diastolischen stilstand overgaat.

Toch kan zelfs bloed, dat 15 % alcohol bevat, gedurende korten tijd door het hart gevoerd worden zonder de pulsaties op te heffen, indien slechts spoedig weer normaal bloed wordt toegevoerd. Er treedt dan slechts polsvertraging in, die spoedig weder voor de normale polsfrequentie plaats maakt.

De stilstand is slechts gevolg van de vertraging resp. opheffing van de geleiding van den prikkel van boezem naar kamer en vooral van de verzwakking van de hartspier, waardoor het hart niet in staat is zelfs een zeer geringen bloedsdruk te overwinnen.

Blijft het hart nu in diastole stilstaan, dan blijft het gevuld met het alcoholhoudende bloed, en blijft sterk verwijd. Comprimeert men nu voorzichtig den ventrikel, zoodat een gedeelte van den inhoud in de aorta wordt geperst, dan voelt men duidelijk hoe de ventrikel nog zwak pulseert. Door normaal bloed toe te laten stroomen en afwisselend boezem en kamer voorzichtig te comprimeeren, kan men dan het hart

zich weer volkomen zien herstellen en krachtige regelmatige pulsaties zien vertoonen.

Bij geen der proeven trad bloed door den hartswand, zelfs als het hart door 5 % alcohol bevattend bloed gedurende langen tijd zeer zwakke pulsaties vertoonde of als het door 10 % alcohol tot diastolischen stilstand was gebracht en sterk verwijd en geheel met bloed gevuld was. Ook stond het hart nooit in systole stil.

De minste verandering ondergaat de snelheid van geleiding van den prikkel van boezem op kamer. Dikwijls is zelfs, als het hart door 10 % alcohol tot diastolischen stilstand wordt gebracht, nog in de laatste zichtbare pulsaties het tijdsverschil $As-Vs$ weinig veranderd. Bij andere proeven ontstond dan echter arhythmie door opheffing van de geleiding.

Ook bij de vorige proefreeksen bleek de werking van den alcohol op de blockvezelen steeds gering te zijn. Dit zou misschien kunnen samenhangen met de embryonale structuur en eigenschappen, die volgens Gaskell de blockvezelen hebben bewaard; immers, uit de onderzoekingen van Overton blijkt, dat de hoogere, meer gedifferentieerde dierlijke cellen reeds bij veel geringere concentratie van den alcohol door die stof worden genarcotiseerd dan de lagere, minder gedifferentieerde embryonale dierlijke cellen en de plantencellen. Ook bij de volwassen dieren zijn het altijd de fijnst gedifferentieerde cellen, die het eerst onder den invloed van den alcohol geraken.

Uit de reeks proeven, waaruit de bovenstaande conclusies konden worden afgeleid, wil ik slechts enkele meer uitvoerig mededeelen.

Proef XIV. Groote rana esculenta. Het hart op de boven beschreven wijze geprepareerd. Enkele suspensie.

Belasting 1 gram. Vergroting 6 maal.

Temperatuur $15,4^{\circ}$ C., blijft constant. Tijd in $\frac{1}{5}$ sec. aangegeven.

In de tweede kolom der tabel is As_1-As_6 = de duur van 5 contracties in seconden. hVs = hoogte contractiecurve in mM. De cijfers in de derde kolom

geven het debiet in druppels van vijf opeenvolgende contracties aan. Hierbij zijn 25 druppels = 2 c.c.

Tijd.	$As_1 - As_6$.	h Vs.	Debiet van 5 contr.
2.45'	20	26	25 *)
	20	26	25
2.50'	19.5	25.9	24
	20	26	25
	20	25.9	25
A 0,2 % alcohol bevattend bloed in het hart gebracht.			
2.52'	19	26.2	24
	18.2	26	21
	18	25.8	22

Tijd.	$As_1 - As_6$.	h Vs.	Debiet van 5 contr.
	18.3	26.1	20
2.54'	18.2	25.9	20
O normaal bloed.			
2.56'	18.8	26	21
	19	26.1	21
3.	20	26	23
	20	25.9	23
3.5'	20.6	26.2	25
	20	26	24

*) 25 druppels = 2 cc.

Proef afgebroken.

Proef XV. Groote rana esculenta. Hart geprepareerd als in vorige proef. Frenulum cordis niet doorsneden. Dubbele suspensie.

Belasting boezem $\frac{1}{2}$ gram. Vergrooting 12 maal.

Belasting kamer 1 gram. Vergrooting 6 maal.

Tijd in $\frac{1}{10}$ sec. aangegeven. Temperatuur $16,5^{\circ}$ C.

Aortadruk 13 cM. Venendruk 5 cM. Debiet in druppels opgegeven. In de tweede kolom is $As_1 - As_6$ = duur van 5 contracties in seconden.

Tijd.	$As_1 - As_6$.	h As.	h Vs.	Debiet v. 5 contr.
2.25'	8.5	16.2	23.8	13
2.30'	8.55	16.2	24	12
AI 0.5 % alcohol in het bloed.				
2.32'	8.25	16.5	25	12
2.33'	7.55	15.8	24	11
2.35'	7.5	15.5	23.4	11
2.37'	7.5	15	22.7	11
2.39'	7.5	15	22.7	13
O normaal bloed.				
2.40'	8.35	16.5	24	14
2.45'	8.5	17.5	24.5	15
2.50'	8.45	17.5	24.3	15

Tijd.	$As_1 - As_6$.	h As.	h Vs.	Debiet v. 5 contr.
AII 0.5 % alcohol in het bloed.				
2.52'	8.2	17.2	24.4	12
2.54'	7.8	15.5	23	13
2.57'	7.6	14.2	22.3	13
3.	7.4	14.2	22	12
3.5'	7.2	14	22	11
3.10'	7.4	14.1	22	12
3.15'	7.4	12.5	21	12
O normaal bloed.				
3.16'	7.9	12.9	21	13
3.20'	8.1	13.9	20.9	13
3.25'	8.15	14	20	13

Proef afgebroken.

Proef XVI. Kleine rana esculenta. Te 1 uur het hart geprepareerd als in de vorige proeven. Enkele suspensie.

Belasting 1 gram. Vergroting 4 maal.

Tijd in $\frac{1}{10}$ sec. aangegeven. Temperatuur $18,8^{\circ}$ C., wisselt gedurende het verloop van de proef slechts tusschen $\frac{3}{10}$ graad.

Tijd.	$As_1 - As_6$.	h Vs.	Debiet v. 5 contr.	Tijd.	$As_1 - As_6$.	h Vs.	Debiet v. 5 contr.
1.35'	6.42	15.5	12	2.32'	6.9	14.2	5
1.40'	6.44	14.6	12	2.35'	6.9	11.2	11
1.45'	6.42	13.8	11	2.38'	6.75	12	10
1.50'	6.4	13.6	12	2.41'	6.6	12.3	11
1.53'	6.34	13.6	12	2.45'	6.5	12.8	11
<i>AI</i>	0.5 % alc. in het bloed gebr.			2.50'	6.4	13.5	11
1.53'	6.42	14.6	11	2.55'	6.4	14	11
1.54'	6.45	13.5	10	<i>O</i>	normaal bloed.		
1.55'	6.44	12.6	11	2.56'	6.65	15.4	14
1.57'	6.5	12.3	11		6.5	15.7	14
2.	6.55	12.3	12	2.58'	6.2	14.9	12
2.5'	6.6	12.7	12	3.	6.3	14.8	12
2.10'	6.7	13.4	12	3.5'	6.46	14.6	12
2.15'	6.7	13.8	13	3.10'	6.55	14.6	12
2.16'	6.7	14	12	<i>AIII</i>	2 % alc. in het bloed gebr.		
<i>O</i>	normaal bloed.			3.11'	6.52	15	12
2.18'	6.5	14	13	3.12'	6.62	14.6	12
2.20'	6.5	14.8	12	3.14'	6.75	10.5	12
2.23'	6.5	15	13	3.20'	6.85	11.8	13
2.26'	6.5	14.9	13	3.22'	6.75	12.6	12
2.29'	6.55	14.8	13	3.25'	6.75	13	12
<i>AII</i>	1 % alc. in het bloed gebr.			<i>O</i>	normaal bloed.		
2.30'	6.47	14.8	12	3.35'	6.4	15	12
	6.52	14.8	12	3.40'	6.36	15	13
2.31'	6.8	14.4	11				

Proef afgebroken.

Uit deze proeven blijkt in de eerste plaats, hoezeer de alcoholwerking individueel verschillend is, en zelfs bij volkomen dezelfde uitwendige verhoudingen de invloed van den alcohol bij verschillende proefdieren verschilt.

Uit de laatste proef (proef XVI) blijkt, dat alcohol in geringe quantiteit (0.5 %) in het bloed polsvertraging geeft, die na eenige minuten constant blijft en bij vervanging van het alcoholhoudend bloed door normaal bloed bijna geheel

en al verdwijnt. Verder blijkt de polsvertraging, door 1 % alcohol in het bloed teweeggebracht, grooter te zijn dan die, welke door 0.5 % alcohol teweeggebracht wordt. De hoogte der contracties wordt na aanvankelijke vergrooting geringer. De daling is bij 0.5 % alcohol geringer dan bij 1 %. Bij de doorstrooming met bloed, dat 2 % alcohol bevat, is de daling der contractiehoogte nog sterker dan bij 1 % en 0.5 % alcohol.

Men zou verwachten, dat polsfrequentie en contractiehoogte, die bij de inwerking van 0.5 % alcohol tot een bepaalden graad veranderden, om dan constant te blijven gedurende verdere inwerking van den 0.5 % alcohol, en die bij daaropvolgende doorvoering van 1 % alcohol een sterkeren graad van verandering vertoonden, ook hier gedurende verdere inwerking constant zouden blijven, om bij doorstrooming met normaal bloed weer tot hunne vroegere waarde terug te keeren, en na doorvoering van 2 % alcohol eene nog sterkere verandering te vertoonen, die ook hier na eenigen tijd niet verder toenam, maar op dezelfde hoogte bleef.

Dit blijkt echter niet het geval te zijn. Wel is de verandering bij inwerking van 1 % alcohol sterker dan bij inwerking van 0.5 % alcohol, doch zij wordt niet constant. Nadat gedurende eenige minuten de duur van een hartsperiode ongeveer dezelfde is gebleven, begint de hartslag weder sneller te worden, en de contracties worden hooger. Het 1 % alcohol bevattende bloed wordt vervangen door normaal bloed en dit na $\frac{1}{4}$ uur door bloed dat 2 % alcohol bevat. Wel wordt hierdoor de hartsperiode verlengd, de polsfrequentie verminderd en de hoogte der contracties geringer, maar deze veranderingen zijn niet zoo sterk als die welke 1 % alcohol teweegbracht, en nemen na 10 minuten weer af. Na toevoeging van normaal bloed herstelt zich de normale polsfrequentie en contractiehoogte weer.

Door de onderzoeken van Overton *) weet men, dat de alcohol geen osmotische eigenschappen bezit en dus even ge-

*) E. Overton. Ueber die osmotischen Eigenschaften der lebenden Pflanzen- und Thierzelle. Vortrag gehalten in der naturforschenden Gesellschaft zu Zurich. 4 Febr. 1895.

makkelijk als water of ureum door protoplasma en vacuolenwand diffundeert. Het alcoholgehalte van het bloed, dat door het hart stroomt, bepaalt dus het alcoholgehalte van de hartspiercellen. Na zeer korten tijd zal, als bloed met een bepaald alcoholgehalte door het hart stroomt, de hartspier dezelfde constante hoeveelheid alcohol bevatten.

Toch blijkt nu na eenigen tijd de alcoholwerking te verminderen. De hartspier schijnt, na eenigen tijd onder den invloed van alcohol te hebben verkeerd, zich aan die werking te accomodeeren.

Om dit nader te onderzoeken voerde ik, na eerst eenigen tijd (30 à 40 minuten) het hart met normaal bloed te hebben gevoed, gedurende 3 tot 5 uren bloed met een bepaald alcoholgehalte door het hart en bepaalde om de 5 minuten polsfrequentie en contractiehoogte uit het van 8—10 contracties geregistreerd cardiogram.

In de eerste proeven vertoonde, nadat gedurende 4 uur lang alcohol van 1 % door het hart was gevoerd, de curve die eerst veranderd was, onder den invloed van den alcohol een bijna volkomen terugkeer tot de norm. Nadat het alcoholhoudende bloed door normaal bloed vervangen was, bleef de curve den vorm behouden van de laatste stadiën der alcoholwerking. Hierbij was echter telkens het bloed, dat door het hart had gecirculeerd, opgevangen, door schudden gearterialiseerd, en weer in het reservoir gedaan, om het nog eens door het hart te voeren. Nu veranderde echter daarbij het alcoholgehalte, in de eerste plaats door verdamping bij het druppelsgewijs afvloeien van het bloed en het staan in een open vat, in de tweede plaats door oxydatie. Al staat volgens Schmiedeberg en Jaquet het bloed in de lijst, die het oxydeerend vermogen der verschillende organen aangeeft, onderaan, toch zal men het oxydeerend vermogen niet mogen verwaarloozen.

Om deze storingen te vermijden, bracht ik bij de volgende proeven telkens slechts kleine hoeveelheden alcoholhoudend bloed in de reservoirs en gebruikte niet opnieuw het reeds gebezigde bloed, maar bereidde telkens weer nieuwe hoeveelheden.

Ook bij deze wijze van experimenteeren bleek de verandering, door den alcohol teweeggebracht, niet na eenigen tijd constant te blijven, maar vertoonde zij een maximum en daarna eene daling, een terugkeer tot de norm. Het gelukte mij echter niet, zelfs als gedurende 4 tot 5 uren alcohol van 0.75 % of 5 % door het hart werd gevoerd, een geheel terugkeer tot de norm reeds gedurende de alcoholwerking te verkrijgen.

Als voorbeeld diene de volgende proef:

Proef XVII. Middelgroote rana esculenta. Te 11 uur 15' het hart geprepareerd. Enkele suspensie.

Belasting 1 gram. Vergrooting 5 maal.

Aortadruk 18 cM. Venendruk 4 cM. bloed.

Tijd.	$As_1 - As_6$.	h Vs.	Debiet v. 5 contr.	Tempe- ratuur.	Tijd.	$As_1 - As_6$.	h Vs.	Debiet v. 5 contr.	Tempe- ratuur.
11.55'	7.2	11.5	10	16.7° C.	1.35'	7.65	5.4	10	16.7° C.
12.	7.3	11.7	11		1.45'	7.6	5.4	10	
12.5'	7.5	12.4	10	16.5° C.	1.55'	7.5	5.4	10	
12.10'	7.4	12.5	10		2.10'	7.5	5.6	10	
12.20'	7.35	12.5	9	16.5° C.	2.25'	7.5	6.2	10	
A	1 % alc. in het bloed gebr.				2.40'	7.4	7	10	16.6° C.
	12.26'	7.0	13.9	10	2.55'	7.3	7.7	10	
	12.27'	7.0	14.8	9	3.10'	7.4	8.6	11	
	12.29'	7.05	14.6	10	3.25'	7.3	9.8	10	16.5° C.
	12.31'	7.2	14.1	10	3.40'	7.4	10.7	10	
	12.34'	7.4	13.6	10	3.55'	7.45	11	10	16.7° C.
	12.37'	7.2	13.4	10	4.	7.5	11.2	10	
	12.44'	7.3	13.5	10	O normaal bloed.				
	12.53'	7.35	13	10	4.5'	7.3	10.9	11	16.6° C.
	1.5'	7.5	11.6	9	4.10'	7.3	12	10	
	1.15'	7.7	8	10	4.15'	7.3	12.5	10	
	1.25'	7.9	7	10	4.20'	7.25	12.6	10	

Proef afgebroken.

De veranderingen der hartswerking en de terugkeer tot de norm blijken nog duidelijker dan uit de cijfers uit de bijgevoegde graphische voorstelling *), ontworpen op dezelfde

*) Bij de andere graphische voorstellingen op plaat I opgenomen.

schaal als de vroeger beschrevene. Lijn I stelt den duur van 5 contracties voor; waar de lijn daalt, stijgt de polsfrequentie. Lijn II geeft de hoogte der contracties aan.

Het was mijn doel geweest, na te gaan of de werking van den alcohol op de hartspier, in contracties tusschen die, waarin geen werking te zien is en die, waarin de alcohol het hart tot stilstand brengt, in eene door eene lijn weer te geven verhouding tot de concentratie stond, en hoe de vorm van die lijn zou zijn. Eene reeks proeven, bij dezelfde temperatuur en denzelfden aorta- en venendruk genomen, gaven mij evenwel de overtuiging dat het onmogelijk is, tot bepaalde cijfers hieromtrent te komen.

De zoo verschillende reactie van verschillende proefdieren op dezelfde geringe hoeveelheid alcohol maken dat de uitkomsten van de proeven niet te vergelijken zijn, terwijl het boven beschreven verschijnsel ook de vergelijking van den invloed van alcohol in stijgende concentratie op hetzelfde proefdier onmogelijk maakt.

Ook veranderen de physiologische verhoudingen, waaronder het hart werkt. Is bijv. bij doorvoeren van 0.5 % alcohol de absolute kracht van het hart 50 c.M. bloedsdruk, dan gebruikt het hart bij een aorta-druk van 18 c.M. slechts een vrij klein gedeelte van die kracht voor de pulsaties.

Wordt nu door 2 % alcohol in het hart te brengen de absolute kracht van 50 tot 40 c.M. gereduceerd, dan werkt bij eenzelfde aorta-druk het hart onder andere verhoudingen met een grooter gedeelte van de absolute kracht.

Het eenige wat met zekerheid geconstateerd kan worden, is dat bij geringe concentratie de versnelling van den hartslag grooter en de vertraging geringer is dan bij hooger concentratie, totdat de versnelling verdwijnt en de polsvertraging zich na toevoeging van den alcohol vertoont, zonder voorafgaande versnelling.

Uit de beschreven experimenten meen ik de conclusie te mogen trekken, dat de alcohol, zoowel in dampvorm als in oplossing aangewend, in geringe quantiteit in het rana-hart

gebracht, de hartspier prikkelt, de chemische processen versnelt, het protoplasma krachtiger doet functioneeren. In sterker concentratie aangewend, brengt de alcohol verlamningsverschijnselen teweeg. De concentratie, waarbij de verlamningsverschijnselen optreden, is voor verschillende individuen sterk wisselend. Bij langdurige inwerking accommodeert het hart zich aan de alcoholwerking.

Het geleidingsvermogen der blockvezelen wordt door den alcohol slechts tusschen nauwe grenzen gewijzigd.

HOOFDSTUK II.

Invloed van aethylalcohol op het hart van warmbloedige dieren.

Hoewel het mijn doel was, in dit proefschrift slechts experimenten te beschrijven, die met het rana-hart zijn verricht, wil ik toch ter aanvulling van hetgeen in het vorige hoofdstuk werd vermeld, de resultaten mededeelen van eenige experimenten, verricht om den invloed van aethylalcohol op het overlevende zoogdierhart en op het menschelijk hart te bestudeeren.

Nog meer dan bij het hart van koudbloedige vertebraten is het hier gewenscht het hart te bevrijden van allerlei factoren, die gedurende de proef de hartswerking veranderen, zonder dat de werking van de stof, die men onderzoekt, op het hart zelf daarbij eene rol speelt.

Reflexen van uit maag- en darmslijmvlies bij invoering van de te onderzoeken stof per os, van de huid bij subcutane injectie, het plotseling in het hart komen van eene groote hoeveelheid van het agens in geconcentreerde oplossing bij intraveneuze injectie, veranderingen in de wijdde der vaten door prikkeling of verlamming der vasomotoren, veranderingen van den bloedsdruk, van de ademhaling en daardoor van de

arterialisatie van het bloed, psychische invloeden, alles kan de hartsactie veranderen, zonder dat men daaruit de conclusie mag trekken dat dit geschiedt door de werking van de onderzochte stof op het hart, op de hartspier zelf. Daarbij is het uit den aard der zaak onmogelijk, ook slechts bij benadering de hoeveelheid dier stof, op een gegeven oogenblik in het bloed en in het hart aanwezig, te bepalen.

Slechts als het mogelijk is, het zoogdierhart zoo te isoleeren, dat het verband met het centrale zenuwstelsel geheel is opgeheven, en het dan te voeden met bloed dat de onderzochte stof in een bepaald procentgehalte bevat, kan men nauwkeurige pharmacologische data verkrijgen.

In 1892 is nu door Langendorff eene methode beschreven, waarbij het hart (van hond, kat of konijn) geheel uit het lichaam genomen, bij eene temperatuur van 38° C. gevoed wordt en uren lang blijft kloppen. Door Rümke is in 1897 in de Geneeskundige Bladen deze methode met de daarin door hem aangebrachte wijzigingen uitvoerig beschreven. Voor de vermelding der détails kan ik derhalve volstaan met te verwijzen naar zijn opstel, en behoef hier slechts aan te geven, dat het principe van de methode is, den hartswand te voeden door de coronaararteriën van uit de aorta onder normalen aorta-druk met arterieel bloed bij eene temperatuur van 38° C. te doorstroomen. Brengt men in de aorta ascendens naar het hart toe eene canule, die verbonden is met het bloedreservoir, dan zullen, als hierdoor onder een druk, gelijk aan den normalen aorta-druk, bloed naar het hart geperst wordt, de aorta-kleppen zich sluiten, en het bloed zal slechts kunnen vloeien in de coronaararteriën, het zal door den hartswand stroomen en door de coronaarvenen worden verwijderd. Doet men dit onder bepaalde voorzorgen, dan ziet men hoe het hart, dat geheel uit het lichaam losgesneden, in eene verwarmde vochtige kamer aan de aorta-canule hangt, zich in krachtige pulsaties volkomen regelmatig rhythmisch samen-trekt en deze contracties uren lang kan blijven vertoonen, zoo slechts voor voldoende toevoer van arterieel bloed gezorgd wordt. Door evenals bij de kunstmatige doorstrooming van

het kikkvorschhart meerdere bloedreservoirs te gebruiken, kan men achtereenvolgens normaal en met eene of andere stof vergiftigd bloed in het coronaarstelsel brengen en aldus den invloed van zulk eene stof op het hart onderzoeken, volkomen onafhankelijk van de boven opgesomde factoren. Door een haakje in de punt van den ventrikel te slaan en dit aan een hefboompje te bevestigen kan men de hartsbewegingen (n.l. die van den ventrikel) registreeren.

De resultaten die men verkrijgt met deze eenvoudige, weinig technische vaardigheid vereischende methode, zijn verrassend. Terwijl men het hart losprepareert en de canule in de aorta brengt, houden de contracties geheel op. Daar het proefdier door verbloeding gedood wordt, is de hartspier bleek en slap, en als men het hart geheel uitgesneden aan de canule hangende uit het dier neemt, schijnt het dood. Nu bevestigt men de canule aan de buis van het reservoir, en opent de kraan die den bloedstoevoer afsloot, terwijl de omhulsels die dienen om het hart op lichaamstemperatuur te houden, op hun plaats gebracht worden. Men ziet het bloed de artt. coronariae binnendringen, het hart wordt rood, een zwakke contractie vertoont zich, daarna een tweede, iets sterker, en nu volgen in volkomen regelmatigen rhythmus krachtige pulsaties, zoo krachtig zelfs, dat bij een der experimenten de uit dun caoutchouc vervaardigde membraan van den Marey'schen tambour, die aan de ventrikelpunt bevestigd was om de contracties te kunnen registreeren, door het hart werd stuk getrokken. Met bijna normale snelheid volgen de pulsaties op elkaar en blijven gedurende meer dan een uur (in gunstige gevallen en met krachtige proefdieren nog langer) voortgaan *). Dan worden langzamerhand de contracties zwakker, volgen minder snel op elkaar en eindelijk staat het hart, en nu voorgoed, in diastole stil.

Door den metalen bak, waarin Langendorff de reservoirs en de vochtige kamer, waarin het hart wordt opgehangen, verwarmt, te vervangen door een vierkanten glazen bak, was

*) Het konijnenhart, met verdund kalfsbloed gevoed, kon ik niet langer dan anderhalf uur in het leven houden.

het mogelijk, gedurende den geheelen duur van het experiment het hart te blijven waarnemen en de veranderingen in kleur en vorm na te gaan. Door dezen bak vrij groot te nemen en op een zandbad voorzichtig te verwarmen, bleef de temperatuur, zoowel van de reservoirs als van het hart, volkomen constant. Als reservoirs werden dezelfde flesschen gebruikt als bij de doorstrooming van het rana-hart, met het daarbij beschreven buizenstelsel.

Als doorstroomingsvloeistof gebruikte ik verdund en geschud met lucht gearterialiseerd kalfsbloed, terwijl één der reservoirs physiologische zoutsolutie bevatte.

Naar aanleiding van dit laatste nog eene opmerking aangaande den vorm van de curven der hartsbeweging, voor ik tot de beschrijving der proeven overga.

De bewegingen van den ventrikel werden geregistreerd door het haakje, in de ventrikelpunt geslagen, te verbinden aan een eenigszins scheef geplaatsten Marey'schen tambour, en de bewegingen door luchttransport over te brengen op een cardiograaf, waarvan de wijzer op den beroeten trommel schreef. Hiermede verkrijgt men een volkomen zuiver tracé, zonder eenige onzuiverheden door schommelingen of trillingen van den wijzer. Soms blijkt nu uit de geschreven curve eene duidelijke allorhythmie van de hartsactie. Op een sterkere contractie volgt eene zwakkere, dan weer een sterkere enz. in volkomen regelmaat.

Ditzelfde verschijnsel is te vinden in verscheidene curven door Langendorff van het konijnenhart gegeven, en in de curven door Rümke als typen van eene normale lijn gereproduceerd *). Dit is m. i. niet eene normale lijn, en een teken van abnormale processen in de hartspier. De normale lijn van de bewegingen van het konijnenhart is, evenals die van het katten- of hondenhart, eene waarbij alle contracties volkomen denzelfden vorm vertoonen en even hoog zijn. Soms treedt deze vorm van allorhythmie, nadat het hart gedurende eenige minuten volkomen regelmatig had gepulseerd, plotseling op,

*) L. C. Rümke, l. c. pag. 241, 242.

wordt na eenige oogenblikken sterker en sterker, maar blijft steeds denzelfden vorm vertoonen. Slechts worden de contracties zwakker, en plotseling houden ze op en geraakt het hart in de golvende fibrillaire trekkingen, die als »hartswollen» beschreven zijn bij het in situ blootgelegde en aan sterke electrische prikkels blootgestelde hart. Laat men nu alles zooals het is, dan wordt na eenigen tijd het »hartswollen» zwakker, tot eindelijk het hart in rust is. Sluit men echter den bloedstoevoer af, dan vertoont zich dadelijk daarna het »swollen» sterker (door de slappere hartswanden), doch daarna wordt het zwakker, dan volgen eenige zwakke doch geheel regelmatige contracties; laat men nu weder bloed toevloeien, dan vertoonen zich direct volkomen regelmatige contracties, die gedurende het verdere verloop van het experiment regelmatig blijven. Ook kan men de allorhythmie doen verdwijnen door gedurende eenige oogenblikken het hart met physiologische zoutsolutie te doorspoelen. Voert men, zoodra de contracties regelmatig geworden zijn, weder bloed door den hartswand, dan blijven de contracties regelmatig. Dat de allorhythmie veroorzaakt wordt door chemische werkingen van het kalfsbloed, lijdt m. i. geen twijfel; waaraan echter het blijvend herstel na de beschreven manipulaties te danken is, weet ik niet. Nauwkeurige experimenten zullen met deze methode, waardoor men de voeding van het geheele hart en van gedeelten er van kan regelen en tegelijkertijd de bewegingen kan registreeren en de electrische verschijnselen, die het aanbiedt, kan nagaan, veel hierover kunnen leeren.

De vele belangrijke resultaten, die met de methode van Langendorff reeds verkregen zijn, ga ik met stilzwijgen voorbij, evenals de schoone reeks van onderzoekingen, in het laboratorium van Townsend Porter door hem en zijne leerlingen met een eenigszins gewijzigde, doch op hetzelfde principe berustende methode verricht. Slechts wil ik nog even stilstaan bij de door Newell Martin *) , Tschistowitsch †) en Bock §)

*) Studies from the Biol. Labor. of the J. Hopkins University. Vol II 1883.

†) Centralbl. f. Physiologie Bd. I 1887.

§) Arch. f. exper. Path. und Pharm. Bd. 41. 1898.

gebezigde methode ter isoleering van het zoogdierhart, daar zoowel door Newell Martin als door Bock hiernede de invloed van aethylalcohol op het hart onderzocht is.

Het principe der methode is het hart in situ te laten, de circulatie door de longen intact te houden en alle takken van de aorta te onderbinden, behalve eene enkele, de art. carotis, aan welke eene canule met een caoutchouc slang verbonden is, waarin het bloed door den linkerventrikel geperst wordt. Dit bloed vloeit op eene bepaalde, met den normalen aorta-druk overeenstemmende hoogte in een reservoir en wordt van daaruit door de vena jugularis naar den rechterboezem en zoo door de longen gevoerd, waar het met behulp van kunstmatige ademhaling gearterialiseerd wordt en dan door de vena pulmonalis weder naar den linkerboezem stroomt. Bock schakelt nog tusschen den in de carotis geplaatste canule en het bloedreservoir een mechanischen weerstand in, waardoor het capillair-systeem van het lichaam moet worden nagebootst. Bock injectieert tevens nog bloedzuigerextract in eene vene om het stollen van het bloed te voorkomen en gebruikt dan het bloed van het proefdier zelf. Newell Martin gebruikt gedefibrineerd kalfsbloed.

Beide onderzoekers vonden nu bij toediening van geringe dosissen alcohol de polsfrequentie nagenoeg onveranderd, den bloedsdruk verlaagd. Newell Martin bracht bloed met $\frac{1}{8}$ ‰, $\frac{1}{4}$ ‰, en $\frac{1}{2}$ ‰ alcohol in het hart. Bock injecteerde 7.5 c.c. 13 ‰ alcohol of 1 c.c. 20 ‰ alcohol in het bloed. Bij injectie van 1 c.c. 20 ‰ alcohol constateerde hij eene plotselinge vertraging van den hartslag, die na 20 sec. verdween, terwijl de bloedsdruk onveranderd bleef. Hij besluit uit deze proeven, dat de alcohol, in vrij groote hoeveelheden in de circulatie gebracht (250 tot 200 mgr.), geen noemenswaarde werking op het hart uitoefent.

Newell Martin vond bij aanwezigheid van $\frac{1}{8}$ ‰ alcohol in het bloed geen veranderingen in de hartswerking, bij $\frac{1}{4}$ ‰ afname van de systolische kracht, die echter zoodra het pericard weggesneden werd en de compensatie door versterkte diastole mogelijk was, geheel verdween, zoodat dan het hart

weder de normale hoeveelheid bloed gedurende de tijdseenheid verwerkte, zelfs als het bloed $\frac{1}{2}$ % alcohol bevatte.

Bij mijne experimenten gebruikte ik slechts konijnen als proefdieren. Bij konijnen is meestal polsversnelling na toediening van alcohol per os geconstateerd. Vooral bij deze dieren was het derhalve gewenscht, den invloed van alcohol op de hartslagfrequentie bij het geïsoleerde hart na te gaan.

Werd bloed, dat $\frac{1}{2}$ % alcohol (vol. procenten) bevatte, door het hartvaatstelsel geleid, dan onderging de polsfrequentie weinig verandering. Gedurende 20 minuten doorstrooming was de duur van 10 contracties van 2.2 sec. op 2.07 sec. gedaald, en werd daarna 2.3 sec., terwijl de duur van hetzelfde aantal hartslagen vóór de alcoholdoorvoering 2.4—2.2 sec. bedroeg. Nadat het alcoholhoudende bloed door normaal bloed vervangen was, steeg de duur van 10 contracties tot een waarde van 2.4, daarna van 2.45 sec. Het hart bleef regelmatig en met schijnbaar onverminderde kracht kloppen.

Ook bij een gehalte van 1 % alcohol is in den beginne geen verandering in de polsfrequentie te constateeren. In geen geval is een polsvertraging, misschien eene polsversnelling te constateeren. Het gemiddelde van de waarde van den duur van tien contracties is bij een doorstroomingsduur van 5 en 6 minuten iets lager dan voor de vergiftiging. Wel is ook hier evenals bij de vorige proeven (met $\frac{1}{2}$ % alcohol) eene duidelijke polsvertraging te constateeren, nadat het alcoholhoudende bloed door normaal bloed vervangen is. Binnen 3—5 minuten is echter deze polsvertraging weer verdwenen. De hoogte der contracties blijft gedurende de eerste minuten der alcoholwerking onveranderd, om daarna iets kleiner te worden. Door toevoering van normaal bloed herstelt zij zich.

Zelfs bloed met nog hooger alcoholgehalte, tot 2 % en 3 % toe, kan gedurende eenige minuten door het hartvaatstelsel gevoerd worden, zonder dat het hart er sterk op reageert. Wel worden de pauzen tusschen de contracties grooter, maar de hartswerking blijft volkomen regelmatig, en keert, tenminste gedurende de eerste 20 minuten van een experiment,

weer tot de norm terug. Zoo kon ik bloed, dat 3 % alcohol bevatte, gedurende 8 minuten door het hartvaatstelsel voeren, zonder dat het hart er blijvend door geleden had. Wel daalde de hoogte der contractiecurven van 4 m.M. tot 1 m.M., maar de pulsaties bleven regelmatig en werden slechts in geringe mate vertraagd. Nadat het alcoholhoudende bloed door normaal bloed vervangen was, werd de hoogte der contractiecurve 3 m.M. en keerde de polsfrequentie bijna geheel en al tot hare normale waarde terug. Ook hier vertoont zich het verschijnsel, bij het kikvorschhart geconstateerd, dat als reeds gedurende de alcoholinwerking polsvertraging is ingetreden, deze na vervanging van het alcoholhoudende bloed door normaal bloed niet verder voortgaat, doch ophoudt en geleidelijk voor de normale polsfrequentie plaats maakt, terwijl, zoo de directe alcoholwerking niet tot polsvertraging had geleid, deze als nawerking wel optreedt.

Hoewel te gering in aantal om een overtuigend bewijs te kunnen leveren, toonen deze experimenten m. i. voldoende aan, dat de alcohol slechts geringen invloed uitoefent op het hart der warmbloedige dieren, en zij wijzen meer op eene prikkelende dan op eene verlamrende werking van den alcohol.

Volgens de onderzoekingen van Wernicke*) heeft de applicatie van alcohol in zwakke concentratie bij het embryonale kippenhart sterke versnelling van den hartslag ten gevolge, in grooter dosis evenwel vertraging.

Hetzelfde constateerde Pickering †), en hij merkte tevens op, dat de sterk verdunde alcohol, die bij 38° C. den hartslag versnelde en versterkte, bij eene temperatuur van 20° C., waarbij het hart dus in ongunstige condities verkeerde, slechts deprimeerend werkte.

Het overlevende zoogdierhart nu is in zeer abnormale en ongunstige condities. Zelfs indien men derhalve hier slechts polsvertraging na alcoholapplicatie had verkregen, zou men daaruit nog niet tot eene verlamrende werking van den alcohol op het normale organisme mogen besluiten. En nu

*) Preyer's Sammlung physiol. Abhandl. I. R. 5. 1876.

†) Pickering. Journ. of Physiology XVII.

het overlevende konijnenhart bij toediening van geringe quantiteiten alcohol een uiterst geringe polsversnelling vertoont, en zelfs groote hoeveelheden alcohol zonder blijvende schade kan verdragen, wijst dit m. i. meer op eene prikkelende, dan op eene verlamrende werking van alcohol (al is het verzwakte weefsel niet in staat om op den te sterken prikkel door verhoogde functie zichtbaar te reageeren), te meer, daar toch bij het levende dier door zoo vele onderzoekers met nauwkeurige instrumenten polsversnelling en bloedsdrukverhooging na alcoholtoediening is aangetoond.

Geheel en al sluit ik mij echter aan bij die auteurs, die aan den alcohol slechts een geringen invloed op het circulatie-apparaat toeschrijven, en dit des te meer, daar eenige experimenten, verricht om de werking van alcohol op het menschelijk hart na te gaan, en waarvoor slechts gezonde, krachtige personen dienden, die gedurende minstens 7 maanden geen alcohol hadden gebruikt, die gedurende den geheelen duur van het experiment rustig bleven liggen en waarbij eenige uren lang elke vijf minuten de polsfrequentie en de bloedsdruk in de art. brachialis *) werd bepaald, mij leerden, dat geringe hoeveelheden alcohol per os ingenomen wel eene na 10—15 minuten merkbare polsversnelling en verhooging van den bloedsdruk teweegbrengen met daaropvolgende daling, terwijl na 1 tot 1½ uur beide waarden weer tot de norm teruggekeerd zijn; maar dat toch de werking van den alcohol ook hier slechts gering is, en bij kleine hoeveelheid alcohol niet altijd duidelijk te constateeren.

*) Met den sphygmometer van Hill en Barnard.

HOOFDSTUK III.

Werking van muscarine en digitaline op het rana-hart.

Hoewel de experimenten, in dit hoofdstuk te beschrijven, geen afgesloten geheel vormen, scheen het mij toch wenschelijk toe, ze aan het slot van het proefschrift te vermelden, daar elke bijdrage tot de pharmacologie van het hart, hoe gering ook, als gerechtvaardigd mag beschouwd worden, zoo daarbij slechts als uitgangspunt wordt genomen de myogene leer der hartbeweging en rekening wordt gehouden met de talrijke feiten door de onderzoekingen van Gaskell en Engelmann aan het licht gebracht en door hen nauwkeurig geanalyseerd.

Wat in de eerste plaats de litteratuur over het **muscarine** betreft, zoo staat bovenaan het onderzoek van Schmiedeberg en Koppe *), waarbij voor de eerste maal de werking van het alkaloid op het hart methodisch werd nagegaan, en al dadelijk een vaststaand, scherp omlijnd resultaat werd verkregen, eene formule die haren stempel drukte op alle verdere onderzoek. Muscarine brengt het hart (zoowel van koud- als van warmbloedige dieren) tot diastolischen stilstand na vooraf-

*) Das muscarin etc. Leipzig 1866.

gaande verlenging van de diastole, waarbij de hoogte der contracties slechts weinig vermindert. De atriën staan eerder stil dan de ventrikel, en deze stilstand wordt volgens de beide onderzoekers uitsluitend tot stand gebracht door een heftige prikkeling van den vagus, door geen verlamming onderbroken, eene prikkeling die volkomen kan worden opgeheven als men den vagus door eene minimale dosis atropine verlamt. Het hart slaat dan weder normaal, doch vagusprikkeling blijft geheel zonder effect. Bij de zeer kleine dosis der beide vergiften, waarbij dit antagonistisch effect wordt verkregen, is van eene duidelijk uitgesproken werking op andere organen niets te merken.

Het aangrijpingspunt van den prikkel zocht Schmiedeberg vooral in de hartsgangliën.

Aan deze theorie is Schmiedeberg steeds getrouw gebleven, en hij en zijne leerlingen brachten telkens nieuwe bewijzen er voor aan. Boehm *) bevestigde ten volle de opgaven van Schmiedeberg, Harnack †) evenzoo; Kobert §) stelde vast dat de muscarine-stilstand alleen te verkrijgen is bij stukjes van de hartspier, die gangliëncellen bevatten, en dat muscarine onwerkzaam is bij dieren, wier hart geen gangliën en geen remmende zenuwen bezit. Seeth Jordan **) toonde groote quantitatieve verschillen in de muscarine-werking aan tusschen winter- en zomerkikvorschen, krachtige en verzwakte proefdieren, verschillen, die samengingen met analoge veranderingen in het effect van vagusprikkeling. Williams ††) vond dat in het eerste stadium der vergiftiging de hartswerking versterkt en versneld wordt, een waarneming die door Kobert bevestigd werd, doch overigens reeds vroeger door Luciani, Alison (1875 en '76) en Schiff (1876) vermeld werd. Durdufi §§) meent dat deze aanvankelijke versterking het gevolg is van de verandering van elasticiteit en uitrekbaarheid van de hart-

*) Studien über Herzgifte 1871

†) Arch. f. exper. Path. Bd. II 1874.

§) Ibidem. Bd. XX 1885.

**) Ibid. Bd. VIII 1878.

††) Ibid. Bd. XIII 1881.

§§) Ibid. Bd. XXV 1889.

spier, die somtijds het eenige verschijnsel is der beginnende muscarine-vergiftiging. Cushny *) daarentegen kon bij geen zijner proeven hartslagversnelling constateeren, maar kwam tot het besluit, dat door muscarine van den beginne af alle functies van het hart (polsfrequentie, geleidingsvermogen, kracht der contracties) verzwakt worden. In tegenstelling met de waarnemingen van Schmiedeberg zag hij nooit de atriën eerder stilstaan dan den ventrikel. Ook hij verklaart de muscarine-werking door vagusprikkeling en het antagonisme van atropine door vagusverlamming.

Tegen deze verklaring van Schmiedeberg en zijne leerlingen verhieven zich echter al spoedig meerdere stemmen.

Rossbach en Fröhlich †) toonden aan, dat atropine in kleine giften prikkelend, in groote dosissen verlammend werkte. Het herstel van het hart uit den muscarine-stilstand door kleine giften atropine kon dus niet op verlamming van den vagus, maar moest op prikkeling van de hartspier berusten. Dit werd later door Rossbach en Papilsky §) nog eens aangetoond en in 1877 voerde Rossbach **) als bewijs hiervoor nog aan, dat ook een door kleine giften blauwzuur na aanvankelijke versnelling tot stilstand gebracht hart na toediening van eene geringe hoeveelheid atropine weer gaat slaan. Dezelfde prikkelende werking van het atropine op de hartspier werd door Boehm, Panteleewa, Sidney Ringer, Grasset en Amblard, Klug en Luchsinger met zijne leerlingen aangetoond. Overal waar de hartspier verlamd was, kon Luchsinger in het begin van de verlamming door atropine herstel teweegbrengen. En het is zeer ten onrechte dat Kobert ††), nadat hij aangetoond heeft, dat de afgeklemd hartpunt, die door allerlei prikkels weer tot pulseeren gebracht kan worden, na applicatie van atropine volkomen stil blijft staan, uit deze proef besluit, dat de opgaven van de onderzoekers, die aan atropine eene prik-

*) Ibid. Bd. XXXI 1893.

†) Pharmacologische Untersuchungen Heft I en Verh. der Würzburger Phys. med. Gesellsch. N. F. V Bd. 1873.

§) Pharmacol. Unters. Heft II.

**) Würzburger Verh. X 1877.

††) l. c. 1885.

kelende werking toeschrijven, op onjuiste waarneming berusten.

De proeven van Luchsinger en zijne leerlingen Pétri, Löwit, Olga Sokoloff en Amalie Glause, waaruit zij de conclusie meenden te kunnen trekken, dat muscarine werkte door verzwakking, daarna verlamming van de hartspier, verloren wel veel van hunne bewijskracht, toen Schmiedeberg aantoonde, dat het muscarine van Gée, dat zij gebruikt hadden, als verontreiniging eene base bevatte, die evenals atropine werkte; maar de experimenten, die hij later met Amalie Glause verrichtte, waarbij hij niet muscarine zelf, doch tal van synthetisch bereide stoffen gebruikte, die allen trimethylammonium bevatten en tot dezelfde pharmacologische groep als het muscarine behooren, brachten hem, nu onafhankelijk van verontreinigingen van het preparaat, tot dezelfde conclusie.

Alison *) had reeds vroeger aangetoond, dat de stilstand, door muscarine teweeggebracht, door tal van stoffen, die allen de hartspier prikkelen, wordt opgeheven. In 1892 onderzocht Prof. Stokvis †) met het doorstroomingsapparaat, in Donders' feestbundel door hem beschreven, den invloed van muscarine en digitaline, na elkander en tegelijkertijd op het kikvorschhart inwerkende, en kwam daarbij eveneens tot de conclusie, dat aan het muscarine een paralyseerenden invloed op de hartspier moet worden toegeschreven. Ten slotte moet ik nog vermelden Gaskell §), die door eene reeks nauwkeurige proefnemingen tot de overtuiging kwam, dat muscarine een spiervergif is, en niet een stimulant voor remmingszenuwen of remmingsmechanismen, dat het de toniciteit van de spier zoowel als de kracht der contracties, het geleidingsvermogen zoowel als de productie der automatische prikkels vermindert en verzwakt, en dat het niet in staat is de electriche veranderingen voort te brengen, die door prikkeling van den vagus of van den sinus venosus (ook chemische prikkeling)

*) Gazette med. de Paris 1875. Comptes Rendus 1876

†) Ned. Tijdschrift voor Geneeskunde 1892 en Festschrift Rudolf Virchow gewidmet.

§) Journ. of Physiology III, VIII.

Proc. Cambridge Phil. Society IV.

Artikel „Contraction of the cardiac muscle.” Textbook of Physiology II, 1900.

in de stilstaande auriculairspier van het schildpaddenhart teweegegebracht worden. In verband hiermede voert Gaskell als een zeer krachtig argument tegen de opvatting der muscarine-werking als vagusprikkeling aan, dat ook nadat door muscarine de aurikel van het schildpadhart tot stilstand was gebracht, door prikkeling van den vagus volkomen dezelfde positieve verandering van den demarcatiestroom werd teruggebracht, als vóór de applicatie van het vergif.

De verdere onderzoekingen over de muscarine-werking brengen wel nieuwe feiten aan het licht (herstel van het hart uit den diastolischen stilstand, atonie van de hartspier en versterkte diastole), maar leveren voor de vraag of muscarine werkt als stimulant voor den vagus of als verzwakker van de hartspier geen nieuwe argumenten.

De vele controversen, die in de verschillende mededeelingen over de muscarinewerking vervat zijn, schijnen mij toe voor een deel verklaard te worden door de aangewende methode, die den onderzoeker niet in staat stelde de hartactie en de veranderingen onder den invloed van de vergiftiging nauwkeurig te analyseren.

Ook hiervoor is de suspensiemethode, zoowel van het uitgesneden niet gevoede als van het in situ al of niet kunstmatig doorstroomde hart, uitnemend geschikt. Toch is zij slechts door Gaskell en Cushny voor dit doel gebruikt, door den eerste op de door hem in 1882 beschreven wijze, zonder dat hij er nauwkeurige tijdsbepalingen mede deed, door den laatste slechts terloops en niet met zeer belangrijke resultaten.

De eenvoudigste wijze van handelen is wel het hart volgens de op bl. 28 beschreven methode dubbel te suspendeeren en dan eenige druppels van het vergif in verdunde oplossing (in 0.75 % Na Cl solutie) er op te brengen. Mag men nu uit de verschijnselen, langs dezen weg geconstateerd, besluiten tot eene analoge werking van het vergif op het hart in situ, normaal met bloed gevuld? Ik geloof van wel. Het hart wordt wel niet van arterieel bloed voorzien, maar geheel leeg is het nimmer en de zuurstof uit de lucht schijnt, door den dunnen

hartswand heen diffundeerende, gedurende langen tijd voldoende te zijn om het hart tot regelmatig pulseeren in staat te stellen, terwijl de ongunstige condities, waarin het verkeert, zich slechts uiten door eene langzame afname van frequentie en kracht der systolen.

Bij den korten tijd, voor het experiment gebruikt (1 tot 2 uren hoogstens), kan men, zonder een fout te begaan, de veranderingen, die het hart aanbiedt, stellen op rekening van het geapliceerde vergif. Daarbij heeft men het niet te onderschatten voordeel, dat men volkomen onafhankelijk is van wisselende bloedvulling, verandering van aorta-druk, dilatatie en insufficiëntie van het hart en secundaire dromotrope en inotropie veranderingen ten gevolge daarvan. Men heeft hier het hart eenvoudig als spier onder steeds gelijkblijvende geringe belasting *) en elke afwijking in het cardiogram, hoe gering ook, kan geanalyseerd en op eene bepaalde verandering in de trekkende kracht, de hartspeer, teruggebracht worden.

Dat men hierbij het vergif laat inwerken door het op de buitenzijde van het pericard te druppelen, schijnt mij ook geen groot bezwaar toe. Uit de experimenten met alcohol-damp bleek hoe uiterst snel de werking verkregen werd. De zoo dunne wand van het hart, ook van den spongicus gebouwden ventrikel, het dunne pericard en het daaronder gelegen laagie bindweefsel zullen nagenoeg even snel doordrongen worden als het endocard bij applicatie van het vergif in de hartsholten. In elk geval schijnt mij deze wijze van handelen te verkiezen boven de methode van Straub †), die het geheel uitgesneden hart alleen aan de ventrikelpunt suspendeert, eene canule door de aorta in den ventrikel brengt en langs dezen weg den ventrikel met het vergif vult. Slechts door de atrioventriculairkleppen kan hierbij, zoo zij insufficient zijn, een gedeelte van het vergif de atriën en den sinus bereiken, terwijl het voordeel der dubbele suspensie prijsgegeven wordt.

Doseering van het vergif is bij deze methode moeilijk, doch dit geldt in nog hoogere mate voor subcutane applicatie,

*) Isotonische curve volgens Franck.

†) Walther Straub. Arch. f. exper. Pathol. Bd. 45. 1901.

waarbij men het vergif uiterst langzaam in het hart brengt en zich derhalve allerlei accomodatievervalsingen gedurende de inwerking van het in den beginne uiterst sterk verdunde agens kunnen vertoonen, die de analyse der later optredende versvalsingen onzuiver maken.

Hiervan uitgaande onderzocht ik eerst de werking van muscarine op het uitgesneden hart.

Het praeparaat, dat hierbij gebruikt werd, was eene oplossing van muscarinum sulfuricum Merck, dat Prof. Stokvis zoo vriendelijk was mij af te staan. Gedurende korten tijd stond mij ook nog ten dienste eene oplossing van muscarine, door Dr. Faust in het laboratorium van Prof. Schmiedeberg vervaardigd en op ons verzoek ons door Prof. Schmiedeberg zeer welwillend afgestaan, dat zeer sterk werkzaam was en, in geringe hoeveelheid op het blootgelegde rana-hart gedruppeld, reeds in eenige minuten den karakteristieken diastolischen stilstand gaf *).

Ik wil niet nalaten hun hier mijn hartelijken dank voor hunne groote welwillendheid te betuigen.

Daar de resultaten, met het muscarinum sulfuricum Merck van Prof. Stokvis verkregen, in eenige details verschilden van die met het muscarine van Prof. Schmiedeberg, zal ik de uitkomsten afzonderlijk beschrijven en steeds aangeven wanneer met het eene en wanneer met het andere praeparaat ge-experimenteerd werd.

Voordat het hart vergiftigd werd, werden minstens gedurende 15 minuten de hartsbewegingen geregistreerd en slechts die harten werden voor eene proef gebruikt, die in die 15—20 minuten geen merkbare of slechts eene geringe geleidelijke afname van de hartsactie vertoonden. Slechts bij zulke exemplaren kan men er op rekenen dat hunne actie ook gedurende den verderen tijd van het experiment nagenoeg constant zal blijven.

Nadat het vergif in verdunde oplossing (in 0.75 Na Cl opl.) op het hart gedruppeld was, duurde het steeds langer dan

*) De handige doseering, door Dr. Faust voor zijn praeparaat aangegeven — 2 Tropfen, Stillstand in 4 Minuten —, bij zulke praeparaten verre te verkiezen boven een uit den aard der zaak onzuivere chemische doseering, kwam volkomen uit. Twee droppels op het rana-hart gedruppeld, gaven inderdaad in 4 minuten diastolischen hartstilstand.

15 min. voor het hart in diastole stilstond, en dikwijls kwam het, zoowel bij het muscarinum Merck als bij het muscarinum Schmiedeberg niet tot geheelen stilstand, zelfs na langdurige inwerking van het vergif. Men zou kunnen meenen, dat de prikkel, die door het suspendeeren op den hartswand werd uitgeoefend, hiervan de oorzaak was, daar immers door Schmiedeberg, Alison e. a. er op gewezen is hoe uiterst geringe prikkels reeds in staat zijn den muscarinestilstand op te heffen. Ongetwijfeld zal dit wel van invloed geweest zijn, doch slechts in geringe mate, daar eenige contrôleproeven mij leerden, dat wanneer op het uitgesneden, niet gesuspendeerde, in een horlogeglasje liggende hart voorzichtig eenige druppels der verdunde muscarine-oplossing werden gebracht, het ook nu langen tijd duurde voordat het hart geheel tot stilstand kwam. Hoogstwaarschijnlijk hangt het samen met het bloedledig zijn van het hart, zooals ik later zal trachten te bewijzen.

De vergiftigingsverschijnselen zijn nu in het kort de volgende: in den beginne wordt door het muscarine de hartslag versneld, zoowel bij *rana esculenta* als bij *rana temporaria*. Daarbij is de geleiding van den prikkel in den hartswand versneld, het tijdperk $As-Vs$ is verkort. De contractiecurven zijn verhoogd, vooral die van den boezem, terwijl de ventrikelcontracties wel hooger worden, maar tevens de voetpunten der curven hooger komen te liggen (bij muscarinum sulfuricum Merck), m. a. w. de diastole minder volledig wordt. Daarbij is al spoedig, vooral bij het aanwenden van het Merck'sche muscarine, op te merken, hoe de systole en vooral de diastole verlengd worden. Na korter of langer tijd gaat de versnelling van de geleiding in vertraging over, het tijdperk $As-Vs$ wordt verlengd, en al spoedig volgt het verschijnsel der rhythmushalveering van den ventrikel, d. w. z. slechts op elke tweede boezemcontractie volgt eene kamercontractie *).

*) Dit is slechts ten deele eene dromotrope werking. Door de verlenging van systole en diastole van den ventrikel zal de verzwakte prikkel van het atrium den ventrikel bereiken, als de prikkelbaarheid nog niet geheel hersteld is, en hierdoor spoediger niet bij machte zijn, eene Vs tot stand te doen komen, als zij het zonder verlenging der refractaire periode zou zijn. Deze verlenging der refractaire periode is een uiting der negatief bathmotrope werking van het muscarine, die samenhangt met de negatief inotrope werking.

Nu zijn ook in vele gevallen de contracties veel zwakker en volgen iets langzamer op elkaar. De diastole is nog sterker verlengd, al spoedig wordt de geleiding nog meer verzwakt en de curve schijnbaar onregelmatig in zooverre, dat de boezem regelmatig en dikwijls niet sterk verzwakt blijft doorkloppen, doch de kamercontracties zich schijnbaar onafhankelijk van de boezemcontracties vertoonen. Dit is echter slechts schijnbaar en bij langdurig registreeren der bewegingen bij vrij geringe snelheid van den kymographiontrommel ziet men duidelijk nog dezelfde regelmaat als in het vorige stadium. Slechts is het geleidingsvermogen van de blockvezelen voor den van de atriën aankomenden prikkel zoo verzwakt, dat het zich nadat een prikkel geleid is, die eene kamersystole veroorzaakte, nog niet geheel heeft hersteld als reeds de volgende prikkel van de atriën aankomt. Deze wordt dus langzamer voortgeleid dan de vorige prikkel. *As—Vs* is langer van duur. De volgende prikkel wordt nog iets langzamer voortgeleid, zoodat de ventrikelcontractie bijna tegelijkertijd met de volgende boezemcontractie begint en het cardiogram dus den indruk maakt, alsof *A* en *V* zich onafhankelijk van elkaar contraheeren. De volgende prikkel is niet in staat eene werkzame ventrikelcontractie te doen ontstaan, er valt dus eene *Vs* uit. Daardoor herstelt zich het geleidingsvermogen, *As—Vs* is weer korter en hetzelfde spel herhaalt zich, tot na eenigen tijd de geleiding zoozeer verzwakt is, dat de impuls den ventrikel niet meer bereikt, of tenminste te zwak is, om een contractie te veroorzaken, en *V* dus geheel in rust blijft. Slechts de boezemcontracties vertoonen zich weinig verzwakt en volkomen regelmatig, tot zoo nu en dan eene *As* uitvalt, hetgeen er op wijst, dat ook de geleiding tusschen sinus venosus en boezem verzwakt is. Eindelijk houden ook de boezemcontracties op, en het hart is in rust.

Brengt men in het stadium der rhythmushalveering een druppel eener 1 % oplossing van sulfas atropini op het hart, dan herstelt zich bijna dadelijk de normale rhythmus. Evenzoo in het stadium der schijnbaar onregelmatige volgorde der contracties. Klopt nog alleen de boezem, dan ziet men eenige

secunden na de applicatie van atropine op elke tweede boezemcontractie eene kamercontractie volgen, en al spoedig is de geleiding weder zoover hersteld, dat op elke boezemcontractie eene krachtige kamercontractie volgt. Men vergelijkte hiervoor fig. 3a en 3b op plaat II.

De volgende proeven mogen als voorbeeld dienen.

Hierbij is de beteekenis der cijfers dezelfde als bij de in het eerste hoofdstuk beschreven experimenten.

$As-Vs$ = duur van de latente periode tusschen begin As en begin Vs in secunden.

As_1-As_2 = duur van een hartslag in secunden.

hAs = hoogte der boezemcontracties in m.M.

hVs = hoogte der kamercontracties in m.M.

In de beide laatste kolommen van proef I, II en IV is bepaald de duur van eene boezemrevolutie en van eene kamerrevolutie, d. w. z. het tijdsverschil tusschen het begin der systole en het einde der diastole.

Zoo op eene boezemcontractie geen kamercontractie volgde, is dit in de kolom $As-Vs$ uitgedrukt door het teeken ∞ ; in de kolom hVs ontbreekt dan het cijfer voor de ventrikelcontractie en is door een streepje vervangen.

Proef I. Groote rana temporaria. Te 2 u. 20' het hart zoo laag mogelijk uitgesneden. Dubbele suspensie.

Belasting 1 gram en $\frac{1}{2}$ gram. Vergrooting 6 maal.

Temperatuur 17.5° C.

Muscarinum sulfuricum Merck bij *M* op het hart gedruppeld (in verdunde oplossing).

Tijd.	$As-Vs$.	As_1-As_2 .	hAs .	hVs .	Duur Ar .	Duur Vr .
2.30'	0.47	1.95	14.7	13.1	0.55	1.23
	0.47	2	15	13.1	0.55	
2.35'	0.48	2.05	17.8	13.2	0.56	1.24
	0.49	2.04	17.9	13.1		
2.40'	0.50	2.13	19.6	14.7	0.56	1.23
	0.48	2.1	19.5	14.8		
2.42'	0.48	2.1	20.6	15	0.57	1.2
	0.48	2.11	20.6	15	0.56	1.2

Tijd.	$As - Vs.$	$As_1 - As_2.$	$h As.$	$h Vs.$	Duur $Ar.$	Duur $Vr.$
<i>M</i>						
2.43'	0.48	2.07	21	15.2	0.58	1.24
	0.47	2.05	20.9	15.5	0.6	1.27
2.44'	0.42	1.96	22	14	0.68	1.6
	0.40	1.96	22	14.4		
2.45'	0.42	1.77	23	11.8	0.74	2.1
2.46'	0.46	1.66	21.5	8	0.77	1.66
2.48'	0.48	1.6	19	11	0.86	2.7
	∞	1.6	18	—		—
	0.48	1.6	18.5	11	0.86	
2.50'	0.57	1.6	17.4	10.2		2.8
	∞	1.5	17	—	0.9	—
	0.56	1.5	17.1	10		2.8
	∞	1.6	17	—	0.9	—
	0.62		17.1	10		2.8
2.55'	∞	1.8	16.5	—	0.95	— *)
Atropine.						
2.58'	0.49	1.95	18	12	0.8	1.75
	0.49	1.9	18.4	12		

*) Te 2 uur 55 min. bleef V geheel in rust, terwijl A nog volkomen regelmatig doorklopte. Door atropine herstel.

Proef afgebroken.

Proef II. Groote rana temporaria. Te 4.40' het hart geprepareerd als in proef I. Bij *M muscar. sulf. Merck* in verdunde oplossing op het hart gedruppeld.

Temperatuur 16° C.

Tijd.	$As - Vs.$	$As_1 - As_2.$	$h As.$	$h Vs.$	Duur $Ar.$	Duur $Vr.$
4.50'	0.57	1.67	17	24.5	0.76	1.06
4.55'	0.6	1.82	17.1	28.5	0.76	1.1
5.	0.62	1.8	17	30	0.76	1.2
5.5'	0.64	1.85	17	30	0.8	1.3
<i>M</i>						
5.6'	0.62	2.3	17	30	1.4	1.45
	0.6	2.24	17.5	30	1.45	1.5
5.7'	0.54	2.2	17	28	1.52	2.2
5.9'	0.49	2.15	16.5	25.5	1.5	2.15
5.11'	0.53	2.17	15.5	20	1.45	2.17
5.15'	0.53	2.15	15.5	12	1.52	2.15
5.20'	0.8	2.5	15.5	7.5	1.73	2.5
	∞	2.5	15.5	—	1.74	—
	0.8			7.5	1.73	2.5
5.23'	1.2	2.35	15	5	1.8	2.3
	∞	2.3	14.5	—	1.8	—
	1.2			5	1.8	2.4

Tijd.	As—Vs.	As ₁ —As ₂ .	h As.	h Vs.	Duur Ar.	Duur Vr.
5.28'	2.6	3	13.5	3.5	2.18	3
	∞	3	13.5	—	2.2	—
	2.9	3.1	13.4	3.5		3
	∞		13.4	—	2.2	—

Nadat het hart gedurende 14 min. vergiftigd was, ontstond rhythmushalveering van V, die gedurende 15 minuten bleef bestaan.

Proef III. *Rana temporaria* van gemiddelde grootte. Te 1 uur 35' het hart op dezelfde wijze als in de vorige proeven geprepareerd. Bij *M muscarinum sulfuricum* Merck op het hart gedruppeld.

Temperatuur 18° C.

Tijd.	As—As.	As ₁ —As ₂ .	h As.	h Vs.	Tijd.	As—Vs.	As ₁ —As ₂ .	h As.	h Vs.
1.40'	0.4	1.85	6.6	14	1.54'	0.4	1.9	9.2	13.1
	0.4	1.85	6.5	14	1.55'	0.39	2.05	10.5	12.5
1.45'	0.41	1.9	6.3	13.7	1.56'	0.36	2.1	10	11.4
	0.41	1.9	6.5	13.6	1.58'	0.34	2.25	9	11
1.50'	0.45	2.0	6.4	13.6	2.	0.36	2.34	6.5	9
	0.42	1.98	6.3	13.5	2.5'	0.4	3.75	6	7.6
1.52'	0.42	1.95	6.5	13.3	2.15'	0.46	2.3	7.5	4.4
M					2.30'	0.7	2.5	8.3	4.5
	0.42	1.8	6	13.1	∞	2.7	8.3	—	
	0.41	1.8	6	13.4	0.7	2.7	8.3	4.5	
1.53'	0.41	1.82	7.6	13.4	2.40'	∞	3	6.5	—

2 uur 30 min. valt om den anderen eene Vs uit. 2 uur 50 min. stilstand in diastole. Door atropine herstel.

Proef IV. *Rana temporaria*. Te 10 uur 50' het hart geprepareerd als bij de vorige proef. Bij *M muscarine* oplossing van Schmiedeberg 5 maal verdund op het hart gedruppeld.

Temperatuur 16° C.

Tijd.	$As-Vs.$	$As_1-As_2.$	$h\ As.$	$h\ Vs.$	Duur $Ar.$	Duur $Vr.$
11.	0.48	1.08	14.2	20	0.45	0.78
11.5'	0.47	1.18	11.5	18	0.45	0.8
11.9'	0.48	1.17	10	17	0.45	0.8
M						
11.10'	0.5	1.3	11	16.5	0.43	0.82
11.11'	0.53	1.36	10.5	15	0.44	0.85
11.12'	0.53	1.4	10.2	14	0.5	0.85

Tijd.	$As-Vs.$	$As_1-As_2.$	$h\ As.$	$h\ Vs.$	Duur $Ar.$	Duur $Vr.$
11.13'	0.54	1.34	9.2	13.2	0.44	0.86
11.15'	0.63	1.4	8.5	13	0.46	0.9
11.18'	0.66	1.4	7	12.6	0.48	0.86
11.20'	0.66	1.43	7	13	0.47	0.86
11.24'	0.8	1.5	6.8	13.1	0.48	0.9
11.28'	0.78	1.54	6.5	14.5	0.47	1.05
	0.86	1.54	6.5	14.5		1.05
	∞	1.56	6.4	—	0.47	—
	0.76	1.53	6.5	13.5	0.47	1.05
	0.8	1.54	6.5	14.5		1.1
	∞	1.53	6.5	—	0.47	—
	0.76	1.54	6.4	13.5		1.05
11.30'	0.87	1.55	6	14.5	0.48	1.05
	∞	1.56	6	—	0.47	—
	0.86	1.55	6	14.5	0.48	1.0
	∞	1.54	6	—		—
11.32'	—	1.56	5.5	—	0.46	—
	—	1.56	5.5	—	0.46	—
11.40'	0.9	2.06	6.5	16.2	0.62	1.44
	∞	2.0	6.5	—	0.63	—
	0.92	2.0	6.5	16.2	0.62	1.45
11.45'	—	2.0	6	—	0.61	—
1 % atropine.						
11.47'	0.7	3.0	6.5	14	0.7	1.42
	0.65	3.2	6.5	14.1	0.75	1.43

Proef afgebroken.

Proef V. *Rana temporaria*. Te 10.55' het hart geprepareerd als in de vorige proef. Bij *M muscarine* oplossing van Schmiedeberg (5 maal verdund) op het hart gedrupeeld.

Temperatuur 16.5° C.

T _{IJD} .	$As-Vs.$	$As_1-As_2.$	$h\ As.$	$h\ Vs.$	T _{IJD} .	$As-Vs.$	$As_1-As_2.$	$h\ As.$	$h\ Vs.$
11.5'	0.43	1.38	14.5	18.6	11.23'	0.7	1.7	10.5	13
11.10'	0.47	1.46	14.2	18	11.25'	0.7	1.75	10.6	13
11.15'	0.48	1.5	14	17	11.28'	0.74	2.1	10.5	12
<i>M</i>					11.31'	0.77	2.4	10.2	12
11.16'	0.53	1.48	13.4	16.2	11.35'	0.8	2.55	10	11.6
	0.56	1.46	13.4	16.3	11.40'	0.88	2.65	10.2	11.5
11.17'	0.56	1.47	14	16	11.47'	1.15	3.15	9.5	11
11.18'	0.58	1.6	13.6	15	11.48'	1.30	3.35	9.5	11.5
11.19'	0.58	1.62	12.3	14.5	11.50'	—	3.24	10	—
11.21'	0.6	1.62	11.9	13.5		—	3.24	10	—
					12.	—	3.25	9.5	—

In deze proef mist men het stadium van rhythmushalveering. Plotseling houden de kamercontracties geheel op. Van 12 uur tot 12.6' begon, terwijl de boezem steeds in denzelfden rhythmus en met dezelfde kracht doorklopte, in regelmatige groepvormige perioden de kamer telkens weder te kloppen; viermaal vertoonden zich met regelmatige tussenpoozen, waarin alleen de boezem zich contraheerde, gedurende 30—25 polsslagen ook de kamercontracties. Na de derde groep bleef echter de kamer geheel in rust. Nadat nu gedurende 10 minuten de boezem alleen had gepulseerd, hetgeen met volkomen regelmaat geschiedde, werd te 12 uur 17 min. de muscarine door eenige druppels der 1 % atropine oplossing vervangen, en bijna onmiddellijk daarop vertoonden zich de kamercontracties, en bereikten al spoedig eene hoogte van 11 m.M., en eenige minuten daarna van 16 m.M. Eenige minuten later begonnen de kamercontracties weder uit te vallen, en werd de proef afgebroken. De rhythmus was door de atropine iets vertraagd.

Uit deze proeven, een 40tal, waarvan de beschrevene slechts als voorbeeld genomen zijn, blijkt nu in de eerste plaats dat wel over het algemeen de werking van het Mercksche muscarine overeenstemt met die van de oplossing uit Prof. Schmiedeberg's laboratorium, maar in ééne belangrijke bijzonderheid niet. Het eerste nl. maakt de diastole onvolkomen, brengt de hartspier in een zekeren graad van tonische contractie, en verlengt de hartsrevolutie sterk (proef I en II). Het tweede daarentegen doet in het cardiogram de voetpunten der curven iets lager komen, m. a. w. de spier wordt iets verslapt, de diastole is meer volkomen. Dit stemt geheel en al overeen met de werking op het met bloed gevulde hart (zie bl. 105) en wordt ook door andere onderzoekers opgegeven. Waarschijnlijk is dus de vermeerdering van tonus, de blijvende contractie van de hartspier na applicatie van het Mercksche muscarine afhankelijk van bijproducten, misschien ontledingsproducten in de oplossing, en in allen gevalle niet op rekening van het muscarine zelf te stellen. De werking van het Mercksche muscarine was verder niet zoo krachtig als die van het tweede preparaat.

Bij het vergiftigingsproces van het uitgesneden hart is nu het minst uitgesproken de *chronotrope* werking. Eene geringe versnelling van den rhythmus bij het begin der vergiftiging

en eene daarop volgende geringe vertraging van den hartslag zijn dikwijls de eenige chronotrope verschijnselen, totdat plotseling of na een overgangsstadium, waarin de ventrikelcontractie onregelmatig of in gehalveerd rhythme zich vertoont, de ventrikel stilstaat, en de boezem alleen klopt. Nooit staat de boezem eerder stil dan de kamer. Wel kan de boezem, na eenigen tijd volkomen regelmatig gepulseerd te hebben, plotseling in tot op de helft gereduceerde frequentie gaan pulseeren, doch met primair chronotrope werking heeft dit verschijnsel niets te maken.

Door het atropine wordt de vertraging na applicatie van muscarine niet opgeheven, en wanneer, zooals bij enkele proeven het geval was, de chronotrope werking van het muscarine wel overheerschend was, bracht applicatie van sulfas atropini geen verbetering.

Wel wordt de halveering van den rhythmus, zoo van ventrikel als van atriën, door applicatie van atropine opgeheven. Bijna even gering is in de meeste gevallen de *inotrope* werking. In den beginne wordt meestal de hoogte der contractiecurven grooter, vooral van den boezem; daarna volgt echter eene daling tot beneden de norm. Deze daling kan zeer sterk zijn en vooral de kamercontracties kunnen zeer hoog worden, doch slechts zelden. Meestal blijven de contracties, zoolang zij zichtbaar zijn, eene flinke grootte behouden. Dit blijkt ook uit de bijgevoegde figuren (plaat II).

Het geheele vergiftigingsproces wordt echter beheerscht door de *dromotrope* veranderingen. Reeds de versnelling van de geleiding tusschen boezem en kamer tegelijk met de versnelling van den hartslag tijdens het begin der vergiftiging wijst op eene primaire positief dromotrope werking, daar door Engelmann is aangetoond, dat vertraging van den hartslag voert tot verbetering van de geleiding, tot verkorting van $As-Vs$, terwijl versnelling van den hartslag vertraging van de geleiding medebrengt. Deze positief dromotrope werking gaat echter zeer spoedig over in een negatief dromotrope werking, de geleiding wordt vertraagd en verzwakt, en dit nog sterker dan het uit de curven blijkt, daar de geringe

vertraging van den hartslag, die in dit stadium doorgaans optreedt, op zichzelf eene versnelling van de geleiding zou veroorzaken.

Deze negatief dromotrope werking is in bijna alle proeven te bespeuren *). Zij is het, die den schijnbaar onregelmatigen rhythmus en den gehalveerden rhythmus der ventrikelcontracties veroorzaakt. Zij is het, die eindelijk de kamercontracties geheel doet uitblijven en ten slotte de boezemcontracties doet verdwijnen. Hierin uit zich het wezen der vergiftiging, hierin uit zich ook het herstel door atropine, de antagonist van muscarine bij uitnemendheid. Brengt men op een dubbel gesuspendeerd, krachtig pulseerend, niet vergiftigd hart eenige druppels eener 1 % atropine-oplossing, dan wordt het tijdperk $As-Vs$ verkort, de geleiding wordt versneld, en eerst na eenige minuten gaat deze versnelling in vertraging over. Brengt men op een hart, dat sinds langen tijd uitgesneden is geweest en waarbij slechts op elke tweede boezemcontractie een kamercontractie volgt, eenige druppels atropine, dan volgt weder op elke boezemsystole eene kamersystole in regelmatige volgorde. Laat men het hart nog langer zonder voedsel, zoodat de kamercontracties geheel ontbreken, dan volgt evenzoo op applicatie van atropine herstel, hoewel dikwijls slechts in zoverre, dat op elke tweede boezemsystole eene kamercontractie volgt. De hartslagfrequentie wordt hierbij niet veranderd, of iets vertraagd. Hieruit blijkt dus dat atropine eene positief dromotrope werking op het hart, en speciaal op het verzwakte hart uitoefent. Verlamming van den vagus is hierbij niet in het spel.

Deze negatief dromotrope werking van het muscarine uit zich nu meestal door rhythmushalveering van den ventrikel, terwijl de geleiding tusschen sinus venosus en atrium in zoverre intact blijft, dat de boezemcontracties regelmatig blijven. Slechts als de ventrikelcontracties reeds geheel en al ont-

*) Zooals ik reeds opmerkte, was in enkele gevallen de dromotrope werking niet voorhanden, en beheerschte de chronotrope werking het vergiftigingsbeeld. Dan werd ook door atropine geen herstel verkregen, en hoogstwaarschijnlijk was het dan ook niet de zuivere muscarine-werking, die zich vertoonde, maar waren hierbij andere factoren in het spel.

breken, beginnen enkele boezemcontracties uit te vallen. Sometijds echter bleven gedurende het vergiftigingsproces de ventrikelcontracties zich na elke boezemcontractie vertoonen, maar werd de rhythme van het geheele hart gehalveerd, en juist door de geringe chronotrope werking van het alcaloid was het mogelijk dit verschijnsel, dat dus leidde tot sterke vertraging van den hartslag, volkomen op eene dromotrope werking terug te voeren, zooals uit de als voorbeeld hiervan mede te deelen proef zal blijken.

Nog een tweede feit kan door deze proef worden gedemonstreerd. Bij dromotrope veranderingen moet men scherp onderscheiden veranderingen in het geleidingsvermogen der blockvezelen en in dat van de atrium- en ventrikelspiercellen. Bij de morphologische en physiologische verschillen, die tusschen beide bestaan, zou het zeer goed mogelijk zijn, dat eene stof anders of sterker op de elementen der blockvezelen dan op die van den verderen hartswand werkte. In het gewone suspensiecardiogram wordt het tijdperk $As-Vs$ volkomen bepaald door de snelheid van geleiding in de blockvezelen tusschen A en V , en een klein gedeelte van den atriumwand. Nu blijft de boezemcurve nagenoeg denzelfden vorm behouden gedurende de vergiftiging; de duur van Ar wordt slechts weinig veranderd, en waarscijnlijk ook de geleidingssnelheid in den boezemwand. Wel echter verandert de duur van Vr . Om nu de snelheid en kracht der geleiding in den ventrikelwand te analyseeren, fixeerde ik het hart niet in de atrioventriculair-grens, doch halverwege den ventrikel, door twee egelpennen dwars door den ventrikelwand te steken. Bij dubbele suspensie registreert men nu eene drieledige curve. De aan het atrium bevestigde schrijfstift teekent de contractie van het atrium en van de kamerbasis; de aan de ventrikelpunt bevestigde stift teekent slechts de contractie van de kamerpunt op. Dat door deze laesie van den ventrikel geen kunstmatig »block" was ontstaan, bleek daaruit, dat bij het onvergiftigde hart (zoowel van groote esculentae als van kleine temporariae) de contracties van kamerbasis en van kamerpunt bijna gelijktijdig begonnen. Ja zelfs scheen dikwijls de ventrikelpunt

zich iets vroeger te contraheeren dan de ventrikelbasis, ten gevolge van de maskeering van het begin der kamerbasis-contractie door de hiermee samenvallende snelle diastole van den slappen boezemwand (nog versneld door de iets grootere belasting).

Gedurende het begin der vergiftiging bleven de contractiecurven van de twee gedeelten van den ventrikel bijna volkomen synchroon, en werd alleen de geleiding in de blockvezelen vertraagd; nadat evenwel de vergiftiging eenigen tijd geduurd had, vertoonde zich bij verschillende proeven (zoo wel met het muscarinum Merck als met dat van Schmiedeberg) een stadium, waarin de ventrikelbasis zich na elke boezemcontractie samentrok, terwijl de ventrikelpunt slechts na elke tweede boezemcontractie zich contraheerde, en dan duidelijk later begon dan de ventrikelbasis. Daarna bleven ook de contracties van de ventrikelbasis uit. Bij de hier volgende proef was het vooral de geleiding tusschen sinus venosus en atrium, die verzwakt was; eerst werd daardoor de hart-rhythmus gehalveerd, daarna ontstonden regelmatige groepen, waarbij na 3 of 4 regelmatige pulsaties ééne boezemcontractie (dus ook eene ventrikelbasis-contractie) uitviel. Gedurende deze pulsaties werd de prikkel in de ventrikelbasis zoo verzwakt, dat zij niet meer in staat was eene contractie der ventrikelpunt teweeg te brengen; zoodra echter door het uitblijven eener boezemcontractie ook de ventrikelbasis zich herstelde, volgde op de eerste pulsatie eene samen-trekking der ventrikelpunt. Dit stadium is voorgesteld in fig. 5c op plaat II, en in fig. 13, waar bij geringe snelheid van den be-

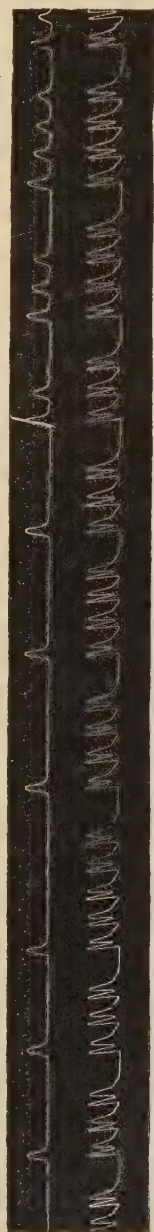


Fig. 13. (Bij het teeken X wordt atropine op het hart gedruppeld.)

roeten trommel de groepenvorming en de verandering, door atropine teweeggebracht, is geregistreerd. Men ziet dat vooral de geleiding in den ventrikelwand door het atropine wordt verbeterd, zoodat eerst op de tweede, daarna ook op de derde, daarna ook op de vierde pulsatie der groep eene samentrekking van de ventrikelpunt volgt, terwijl de groepen zelf blijven bestaan. Dit verschijnsel is dus in overeenstemming met de waarneming van Gaskell, die bij een zich door inductieslagen regelmatig contraheerend reepje spier van den aurikel van het schildpaddenhart na applicatie van een druppel muscarine zich een kunstmatig »block'' zag vormen, dat door atropine weder werd opgeheven.

Daar door de wijze van suspendeeren het tijdperk $As-Vs$ niet scherp te bepalen was, en de zooeven beschreven verschijnselen duidelijker in de bijgevoegde figuren te zien zijn, dan zij uit cijfers zouden blijken, geef ik in proef VI slechts de cijfers die As_1-As_2 , den duur van ééne contractie in seconden, aangeven.

Proef VI. Groote rana temporaria. Te 11 uur 20 min. het hart uitgesneden en op de beschreven wijze gesuspendeerd. Bij *M muscarine* van Schmiedeberg (vijfmaal verdund) op het hart gedruppeld.

Temperatuur 17° C.

Tijd.	As_1-As_2 .	Tijd.	As_1-As_2 .	Tijd.	As_1-As_2 .
11.25'	1.2	12.	2.22		2.3
11.30'	1.22	12.5'	2.31		4.6
11.35'	1.22	12.10'	2.25		2.3
	1.25	12.15'	2.42	12.45'	2.42
<i>M</i>			4.6		2.42
			2.4	12.50'	2.4
11.36'	1.22		4.6		2.4
11.37'	1.25	12.20'	4.6		4.65
11.39'	1.3		4.6		2.4
11.41'	1.5		4.6		2.4
11.45'	1.9	12.25'	4.8		4.7
11.50'	2.02		4.75		2.4
11.55'	2.1	12.35'	2.35		

Tot 12 uur 45 min. volgde op elke boezemcontractie een ventrikelbasis- en eene ventrikelpunt-contractie. Te 12 uur 45 min. waren nog wel de contrac-

ties der ventrikelbasis, niet die der ventrikelpunt te zien. Te 12 uur 50 min. viel telkens na 3 boezemcontracties één hartslag uit. Slechts na de eerste boezemcontractie van zulk een groep volgde een ventrikelpunt-contractie. Dit bleef zoo gedurende eenige minuten. Na atropine-applicatie volgde op elke boezemcontractie weder regelmatig eene ventrikelpunt-contractie.

In fig. 5a, b en c op plaat II zijn drie gedeelten der proef weergegeven. Fig. 5a stelt den hartslag vóór het begin der vergiftiging voor (11 uur 35'), fig. 5b als de eerste boezemcontracties beginnen uit te vallen (12 uur 15'), fig. 5c de groepenvorming. In de tekstfiguur 13 is het herstel na atropine-toediening gereproduceerd.

De verschijnselen, die het met bloed gevulde hart bij muscarine-vergiftiging aanbiedt, blijken nu hiermede in volkomen overeenstemming te zijn. Bij oppervlakkige beschouwing evenwel oogenschijnlijk niet. Knipt men zoo voorzichtig mogelijk een klein venster in den borstwand van het proefdier, en druppelt men een weinig muscarine op het na splijting van het pericard zooveel mogelijk zonder bloedverlies blootgelegde hart, dan ziet men hoe het hart iets langzamer gaat kloppen, zich hoe langer hoe sterker met bloed vult, zoodat al spoedig de boezemwand strak gespannen is en geen contracties meer vertoont, en hoe het hart dan, na sterke vertraging van de nu alleen nog maar zichtbare ventrikelcontracties, binnen weinige minuten tot diastolischen stilstand komt, met ad maximum uitgezette wanden. De werking schijnt hier dus vooral chronotroop te zijn, en de ventrikel schijnt later stil te staan dan het atrium.

Knipt men echter bij eene rana esculenta of temporaria, na hersenen en ruggemerg verwoest te hebben, de bovenste extremiteiten af en de borstholte ruim open, zoodat een groot gedeelte van het bloed afvloeit *), en splijt men nu het pericard en vergiftigt het hart, dan verkrijgt men een geheel

*) Deze partieele verbloeding is te gering om een invloed op geleiding of polsfrequentie uit te oefenen. Men kan het hart telkens nog eens met gearterialiseerd runderbloed afspoelen, doch ook zonder dat blijft het, op deze wijze, uren voortkloppen met slechts weinig verzwakte pulsaties.

ander beeld. Als het frenulum cordis is doorsneden, kan men de ventrikelpunt voorzichtig met eene serre-fine grijpen en het hart ter zijde buigen, zoodat de vena cava inf. en sup. sinistra en een groot gedeelte van den sinus venosus bloot ligt. Brengt men nu eenige druppels muscarine (Schmiedeberg's) op het hart, dan begint het iets langzamer en iets zwakker te kloppen en vult zich daardoor iets sterker met bloed. Daar echter de kikvorsch slechts weinig bloed in het aderstelsel heeft, leidt dit niet tot overvulling en dilatatie, en blijven de contracties van alle deelen van het hart duidelijk zichtbaar. De bewegingen van atrium en venensinus, die vóór de muscarine-applicatie bijna onmiddellijk op die der venae cavae volgden, blijken nu door een duidelijke pauze daarvan en van elkander te zijn gescheiden. Ook de ventrikelcontractie volgt in de meeste gevallen duidelijk iets later dan in den beginne. Na eenige minuten beginnen enkele ventrikelcontracties uit te vallen; daarop volgt gedurende korten tijd op elke tweede boezemcontractie eene kamersystole, daarna staat de kamer stil. Hetzelfde spel kan zich nu bij den boezem herhalen, doch meestal houdt deze plotseling met pulseeren op; nog gedurende eenigen tijd kloppen de venae slechts weinig vertraagd door, dan houden ook deze op, en het geheele hart is in rust. Brengt men nu een druppel atropine-oplossing op het hart, dan ziet men, dat òf eerst de venae beginnen te pulseeren en na eenige contracties de venensinus, dan de boezem en ten slotte de kamer (dikwijls eerst in gehalveerden rhythmus) volgt, òf het geheele hart eenige oogenblikken na de atropine-applicatie in dezelfde contractie zich regelmatig peristaltisch samentrekt. Steeds evenwel blijkt het vooral het geleidingsvermogen te zijn, dat door de werking van het muscarine opgeheven wordt en door het atropine wordt hersteld. Ook hier is het dus de dromotrope werking die het verloop van het proces bepaalt.

Het afwijkende beeld, dat het sterk met bloed gevulde hart oplevert, wordt verklaard door de atonische, de hartspier verslappende werking van het muscarine, waardoor de wand van sinus en atrium, ad maximum gespannen, schijnt in rust te

zijn, terwijl zij in werkelijkheid zich nog contraheert *), en waarbij tevens door de sterke rekking van den wand der sinus venosus en der venae cavae chronotrope effecten ontstaan, die met de werking van het muscarine als zoodanig niets te maken hebben.

Dat bij pas tot stand gekomen diastolischen stilstand kunstmatige prikkeling van den sinus venosus eene contractie van het geheele hart tot stand kan brengen, bewijst slechts dat de zoo ruwe kunstmatige prikkel nog in staat is de belemmering te forceeren, die voor den fijnen physiologischen prikkel onoverkomelijk is, en niet, dat de stilstand het gevolg is van een chronotropisch effect. Na groote dosis eener geconcentreerde muscarine-oplossing zal natuurlijk het geringe chronotrope effect, dat bij kleine dosis tot eene geringe vertraging van den hartslag leidde, sterker zijn; dan wordt ook de hartspier sterk verzwakt.

Ten slotte wil ik nog vermelden, dat ook bij het met bloed gevulde hart zich dikwijls de periodieke verbetering der geleiding openbaart, die bij het uitgesneden hart enkele malen optrad, en die leidt tot de vorming van groepen van ventrikelcontracties, die gescheiden zijn door perioden, waarin slechts de boezem zich contraheert.

Deze groepen zijn dezelfde als die, welke door Luciani als periodische functie van het hart beschreven zijn, en die door Engelmann en Wenckebach en vooral door Gaskell als het gevolg van periodieke negatief dromotrope effecten worden beschouwd.

De beschreven werking van het muscarine, zoowel als het herstel van het hart na toediening van atropine, schijnt mij nu niet te wijzen op een prikkelingsproces van den vagus, maar op eene werking op de hartspiersubstantie zelf, vooral op die functie der hartspiercellen, die tot geleiding van den prikkel voert, waarbij zoowel het geleidingsvermogen der

*) Bij nauwkeurige inspectie ziet men dikwijls nog uiterst flauwe verschuivingen van het spiegelbeeldje op den gladden, vochtigen atriumwand, die op geringe vormveranderingen wijzen. Zoo geeft ook Harnack aan, dat bij matige dosis muscarine bij sterke diastolische uitzetting van het hart dikwijls nog flauwe contracties in slechts weinig verminderde frequentie zichtbaar zijn.

»block''vezelen als dat der hartspiercellen wordt verzwakt, dikwijls na voorafgaande versterking. Hiermede sluit ik mij dus aan bij de opvatting van Luchsinger en vooral bij die van Gaskell. De diastolische hartstilstand schijnt mij toe, vooral door de verzwakking, daarna opheffing der geleiding te moeten worden verklaard.

De werking van **digitalis** *) op het rana-hart biedt met die van het muscarine eigenaardige overeenkomsten en verschillen aan, die vooral door de toepassing der suspensie-methode duidelijk aan het licht komen. Mijne experimenten hierover wil ik bespreken in verband met eenige onderzoekingen die in den laatsten tijd over hetzelfde onderwerp verschenen zijn, en die voor een deel eveneens met behulp der suspensie-methode verricht zijn. Daar ik deze laatsten (van Brondgeest en Straub) eerst leerde kennen, toen het grootste gedeelte mijner experimenten reeds gedaan was, oefenden zij geen invloed op den gang hiervan uit.

In de eerste plaats moet ik vermelden het reeds bij de literatuur over het muscarine besproken onderzoek van Stokvis †), daar hierin duidelijker dan in de vroegere onderzoekingen wordt gewezen op den versnellenden invloed, die geringe hoeveelheden digitaline, door middel van het Williams' apparaat in het hart gebracht, op de polsfrequentie uitoefenen, eene versnelling, die gepaard gaat met krachtiger worden der pulsaties en met verhooging van den bloedsdruk, en die overeenkomt met de vermeerdering van polsfrequentie in Traube's tweede stadium der vergiftiging geconstateerd. Van de oudere auteurs zagen Dybkowsky en Pelikan §) somtijds eene aanvankelijke versnelling van de hartsactie na subcutane injectie van digitalis; Klug **) zag die eveneens, en

*) Dank zij de welwillendheid van Prof. Stokvis stonden mij ten dienste zeer zuivere praeparaten van digitalinum purum pulverisatum Merck en digitalinum purum amorphum Merck. Daar de beide praeparaten (in 0,7 % Na Cl opgelost) dezelfde werking bleken uit te oefenen, bepaalde ik mij in het vervolg tot het digitalinum purum pulverisatum.

†) L. c. pag. 3 en voordrachten over Geneesmiddelleer III pag. 21, 23.

§) Zeitschr. f. wiss. Zoölogie Bd. XI 1862.

**) Arch. für (Anat. u.) Physiologie 1880.

vrij constant, na intraveneuze injectie; meestal echter werd òf eene vertraging, òf geene geleidelijke verandering in de polsfrequentie gevonden.

In de tweede plaats bedoel ik het onderzoek van Brondgeest *) over den invloed van digitalis pur. germ. Merck op het rana-hart, in 1897 gepubliceerd, waarin voor de eerste maal de suspensie-methode van Engelmann voor pharmacologisch onderzoek werd gebezigd.

Nadat de proefdieren door curarisatie of door verwoesten van hersenen en ruggemerg bewegingloos gemaakt waren, werd het hart in situ dubbel gesuspenseerd en de digitaline subcutaan geïnjecteerd. Uit talrijke proeven kon Brondgeest nu eene reeks van verschijnselen afleiden, in de eerste plaats vermindering van frequentie der boezemcontracties, verzwakking en vertraging van geleiding tusschen boezem en kamer, en na eenigen tijd stilstand van de kamer in diastole, terwijl de boezem regelmatig bleef doorkloppen. Bij kleine giften digitalis zag Brondgeest na korten tijd de ventrikeldiastole om den anderen hartslag onvolledig worden, daarna volgden langdurige pauzen en groepsgewijze contracties. De vermindering in frequentie (der ventrikelcontracties) heeft volgens Brondgeest zoodanig plaats, dat na eenige krachtige kamersystolen eene zwakkere *Vs* optreedt, dan weder eene sterkere, weder eene zwakkere, enz. De zwakkere systolen worden nog zwakker, en zijn na eenigen tijd niet meer waar te nemen. Een hartslag blijft weg en de frequentie is tot op de helft gereduceerd. Als ik den auteur recht begrepen heb, is deze rhythmushalveering niet het gevolg van een negatief dromotroop effect; er valt geene *Vs* uit, doch door een om den anderen hartslag optredend negatief inotrop effect wordt ten slotte de frequentie gehalveerd door het in de curve onmerkbaar worden der *Vs*. Na eenigen tijd worden de pauzen tusschen de ventrikelcontracties grooter, eindelijk staat *V* in diastole stil. Het stadium van tetanische contractie van *V*, dat met de door Schmiedeberg en zijne leerlingen beschreven

*) Ned. Tijdschr. voor Geneeskunde 2de Reeks, 33ste Jaargang 1897.

»peristaltiek” van den ventrikel overeenkomt, is volgens Brondgeest slechts voorbijgaand. Wel kan het meerdere uren duren, doch het maakt toch altijd plaats voor eene periode waarin *V* weer regelmatig, doch zwak pulseert; daarna staat de ventrikel in diastole stil en nu voor altijd.

De duur van *Vs* en *Vd* wordt door digitalis belangrijk vergroot.

Stilstand van den ventrikel in diastole wordt, afgezien van oudere opgaven *), ook door Jacobj †) en Wybauw §) beschreven. Zij zagen het verschijnsel echter alleen dan optreden, wanneer het hart in eene oplossing van digitalis (of helleboreïne) werd gedoopt. Bij inwendige applicatie van het vergif trad daarentegen peristaltiek en systolische stilstand op; Jacobj verklaart dit verschil door diffusie-stroomingen door den hartswand heen van binnen naar buiten aan te nemen, die, daar zij in den ventrikel het sterkste zijn, in het eerste geval het vergif zouden verhinderen op de ventrikel-spiercellen zijne werking uit te oefenen, terwijl het wel door den atriumwand heen de eindapparaten van den vagus kan bereiken, en door die te prikkelen, stilstand in diastole kan geven. In het tweede geval zouden deze stroomingen juist bijdragen om het vergif spoedig door den hartswand te brengen.

In een onlangs gepubliceerd onderzoek, reeds op bladz. 91 vermeld, ontkent Straub **) ten stelligste elke verandering van polsfrequentie door stoffen uit de digitalisgroep (antiarine, digitaline, strophantine) behalve die veranderingen, welke door uitvallen van *Vs* of *As* worden teweeggebracht, en slechts leiden tot halveering of reduceering op $\frac{1}{4}$ van de oorspronkelijke polsfrequentie. Zoo zegt hij op pag. 359 . . . »glaube ich schliessen zu dürfen, dass in den Stadiën der Vergiftung (met antiarine), wo der Ventrikel in irgend einem Rhythmus noch thätig ist, die Produktion der rhythmischen Erregung

*) Zoo geeft Böhm reeds in 1872 aan, somtijds diastolischen stilstand door digitaliswerking gezien te hebben; Klug zag dikwijls sterke hartslagvertraging, hoewel hij het niet tot diastolischen stilstand zag komen.

†) Archiv. f. exper. Path. u. Pharmac. Bd. 44, pag. 368—396, 1900.

§) Ibidem pag. 434—450.

**) Arch. f. exper. Path. u. Pharmac. Bd. 45, 1901.

durch das Gift mit Sicherheit nicht beeinflusst is." Slechts frequentiehalveering, voornamelijk door verlenging der refractaire periode en verminderde prikkelbaarheid van de hartspier verklaard, en ten slotte systolische stilstand van den ventrikel zijn de voornaamste verschijnselen, die het vergiftigingsproces bij het uitgesneden rana-hart volgens hem aanbiedt.

Dezelfde »frequentiesprongen'', d. w. z. plotselinge vermindering der polsfrequentie tot op $\frac{1}{2}$ der oorspronkelijke waarde, die trouwens reeds veel vroeger door Klug beschreven zijn, constateerde Hedbom *), die tegelijkertijd met Straub de werking van antiarine op het rana-hart bestudeerde.

Het onderzoek van Brondgeest vermeldde ik eenigszins uitvoerig, omdat de experimenten, door mij met dezelfde methode aan het uitgesneden bloedledige hart verricht, zich in zekeren zin bij de zijne aansluiten en die completeeren. In verschillende opzichten wijken echter de conclusies, waartoe deze proeven mij leidden, van de in zijn onderzoek gestelde af.

Mijne proeven gaven de volgende uitkomsten:

Nadat het digitaline ($\frac{1}{10}$ % oplossing in 0.7 % Na Cl opl.) op het uitgesneden dubbel gesuspenderde hart was gedruppeld, trad in verreweg de meeste gevallen een polsversnelling op, die somtijds gering, dikwijls echter vrij sterk kon zijn, die spoedig optrad, doch na eenige minuten weder verdween en geleidelijk overging in polsvertraging. Deze aanvankelijke polsversnelling ging somtijds gepaard met versnelling van de geleiding tusschen A en V †), meestal echter met eene zeer geringe vertraging, die volkomen verklaard kan worden uit den negatief dromotropen invloed dien de polsversnelling op zichzelf reeds uitoefent. Na eenige minuten ging de polsversnelling over in polsvertraging, die langzaam voortging, en in verloop van 10 tot 20 minuten tot een zeer tragen hartslag kon voeren.

Deze sterke negatief chronotrope veranderingen behoeven

*) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 45, 1901.

†) Hierdoor worden mijns inziens ook verklaard de waarnemingen van Böhm en Schmiedeberg, die beiden door applicatie van digitalis den muscarine-stilstand konden opheffen.

nu volstrekt niet samen te gaan met vertraging van de geleiding van den prikkel van A op V ; integendeel, bij eene polsvertraging zoo sterk, dat $As_1—As_2$ vier- tot vijfmaal zoo lang duurt als vóór de vergiftiging, kan het tijdsverschil $As—Vs$ bijna zijne normale waarde behouden. Hiervan geeft figuur 6a op plaat II een duidelijk beeld. De daar gereproduceerde curve, waarvan $As_1—As_2$ 8.8 seconden en $As—Vs$ 0.36 sec. bedraagt, werd geregistreerd, nadat het hart gedurende 18 minuten aan de inwerking van digitaline was blootgesteld. Vóór de vergiftiging was $As_1—As_2 = 3.01$ sec. en $As—Vs = 0.33$ sec.

Ik moet hier echter terstond aan toevoegen, dat bij een groot aantal proeven *wel* eene vertraging van geleiding kon worden geconstateerd, gepaard gaande met eene verzwakking van den prikkel. Dit kan leiden tot frequentiehalveering van ventrikel of atrium (in het laatste geval is natuurlijk ook de frequentie van V gehalveerd), al naarmate de blockvezelen tusschen A en V of tusschen Si en A meer hebben geleden. Deze *plotselinge* polsvertraging moet men echter scherp onderscheiden van de *geleidelijke* polsvertraging, die het gevolg is van negatief chronotrope veranderingen, door de vergiftiging teweeggebracht.

Zoo men slechts met korte tusschenpoozen de hartslagen registreert, zijn dikwijls geleidelijke overgangen te vinden, waar men op het eerste gezicht zou hebben gemeend, dat de polsfrequentie plotseling tot op de helft was gereduceerd. In de volgende tabel stellen de cijfers voor de waarde $As_1—As_2$ in sec., op verschillende stadiën van de vergiftiging uit tien proeven berekend. De vage tijdsaanduiding volgt uit de groote verschillen, die het verloop van het vergiftigingsproces kan aanbieden. Het eene hart staat reeds stil, nadat het digitaline gedurende 18 minuten heeft ingewerkt, het andere pulseert nog na 30 minuten regelmatig voort.

	I.	II.	III.	IV.	V.
vóór de vergiftiging. . . .	4.36	4.22	4.8	3.01	3.16
1—2 min. na dig. appl. .	4.7	4.18	4.75	2.44	2.65

eenige min. na dig. appl.	1.8	1.64	2.0	2.98	3.12
nog later	3.0	1.98	2.4	3.5	3.66
10—30 min. na dig. appl.	3.65	3.75	3.77	8.9	4.44
	VI.	VII.	VIII.	IX.	X.
vóór de vergiftiging. . . .	2.21	1.60	1.44	3.98	1.9
1—2 min. na dig. appl. .	2.12	1.16	1.52	1.71	1.9
eenige min. na dig. appl.	2.85	2.24	2.31	4.15	2.3
nog later	5.92	5.0	2.57	4.2	2.75
10—30 min. na dig. appl.	8.0	2.75	4.62	5.0	8.5

De schijnbare halveering der frequentie, die in kolom I en VIII zich vertoont, wordt door het tussenliggende cijfer volkomen teruggebracht tot eene primaire chronotrope verandering. Deze chronotrope invloed van het digitaline vertoont zich nu ook bij het in situ pulseerende, met bloed gevulde hart.

Trekt men na partieele verbloeding van het proefdier de hartspunt op zijde en knipt men het frenulum door, zoodat de venae cavae en de sinus venosus duidelijk te zien zijn, en druppelt men een weinig verdunde digitaline-opl. op het hart, dan ziet men na eenigen tijd de pulsaties minder frequent worden. Dikwijls is dit het gevolg van frequentiehalveering van *A* of *V*. Men ziet dan in het eene geval slechts op elke tweede *As* eene *Vs* volgen, terwijl *Si* en *A* zich met dezelfde frequentie contraheeren, in het tweede geval op elke 2^{de} *Si* s eene *As*, en daarna eene *Vs* volgen. De pulsaties van *Si* zijn dan ook echter meestal vertraagd. In vele gevallen is nu deze vertraging van *Si* s (en dus van het geheele hart) het eenige symptoom, en volgt op elke contractie van de venae cavae en van den sinus eene contractie van boezem en kamer. Met eene loupe bezien, blijken dan zelfs bij sterke polsvertraging venae en sinus tusschen twee hartpulsaties volkomen in rust te zijn, totdat plotseling eene kleine contractie een hartslag opwekt. Door de inwerking van het vergif worden de venae cavae vernauwd, en deze tonische contractie schijnt een nadeeligen invloed uit te oefenen op het ontstaan der rhythmische impulsen voor het hart in den venenwand; eenige

malen n.l. kon ik waarnemen, hoe de pulsaties, die in den beginne aan de venae begonnen, om zich van daar snel over sinus, atrium en ventrikel uit te breiden, zich, nadat de vergiftiging eenigen tijd geduurd had, het eerst in den sinus venosus vertoonden, en zich van daar met bijna normale snelheid naar de atriën en naar de venae voortplantten.

Wat het digitalinum puriss. Merck betreft, zijn mijne resultaten dus niet in overeenstemming met die van Straub en Hedbom, en meen ik eene sterke chronotrope werking aan het alcaloid te moeten toeschrijven.

Tot de primaire chronotrope veranderingen behooren ook de dikwijls in de curven optredende onregelmatigheden in de polsfrequentie, die zich meestal voordeden als periodische wijzigingen, zonder nog te voeren tot bepaalde groepenvorming. Dat dit niet op verbetering van de geleiding, op een dromotrope verandering berustte, bleek uit de geleidelijke veranderingen en uit het afwezig zijn van frequentiehalveering of frequentieverdubbeling. De bij eenige proeven optredende groepenvorming met lange pauzen tusschen de scherp begrensde groepen berustte hoogstwaarschijnlijk wel op dromotrope effecten.

De veranderingen van $As-Vs$ kunnen, zooals ik reeds zeide, gedurende langen tijd gering zijn. Zelfs kan bij sterke polsvertraging de geleiding van den prikkel nog iets versneld zijn. Bij langen duur van het experiment was echter bijna altijd de geleiding vertraagd, en dit kan aanleiding geven tot rhythmushalveering van de kamer of van boezem en kamer en zelfs tot diastolischen stilstand van het hart. Indien deze rhythmushalveering optrad, was echter altijd $As-Vs$ aanzienlijk verlengd; hieruit blijkt, dat het niet alleen de verlenging der refractaire periode van V is, die eene Vs doet uitvallen, doch ook de vertraging en daarmee gepaard gaande verzwakking van den prikkel van A op V . Bij de sterke negatieve inotrope werking van het digitaline zal natuurlijk een bathmotrope werking, waarvan de verlenging der refractaire periode een uiting is, nooit ontbreken, doch bij de polsvertraging, die dikwijls aan de rhythmushalveering voorafgaat,

en waarbij dus een prikkel van *A* uitgaande, *V* eerst bereikt lang nadat de diastole van *V* is afgelopen, zal het verschijnsel, dat deze prikkel niet in staat is eene *V*s teweeg te brengen, in de eerste plaats verklaard moeten worden uit eene verzwakking van dien prikkel voordat hij den ventrikel bereikte.

De inotrope veranderingen, door het digitaline teweeggebracht, zijn in de eerste plaats vergrooting van de contractiecurven van boezem en kamer, die evenwel niet altijd duidelijk te voorschijn treedt. Daarbij komen al spoedig de voetpunten van de ventrikelcurven hooger te liggen, wat op eene beginnende tonische contractie wijst. Deze kan echter gedurende langen tijd bijna geheel ontbreken, zoodat dan bij sterke chronotrope werking van het vergif het hart nagenoeg in diastole stilstaat. Eerst langzamerhand trekt zich dan de reeds stilstaande ventrikel in eene tonische contractie samen. Ook de boezem geraakt in tonische contractie, doch slechts in geringe mate.

In de latere stadiën der vergiftiging worden de contractiecurven van boezem en kamer lager, en wordt de duur van systole en diastole verlengd. Ook hierbij echter verhouden zich de proefdieren verschillend. Nu eens is de duur der contracties zoowel van *A* als van *V* zelfs bij sterke polsvertraging nauwelijks langer dan normaal, dan weder is bij geringe polsvertraging de duur der contracties sterk verlengd. Vooral de kamersystole kan dan meerdere seconden duren (fig. 7 plaat II).

Ten slotte wil ik nog vermelden een verschijnsel, dat meermalen in den loop van het vergiftigingsproces, zoowel bij het bloedledige als bij het met bloed gevulde hart optrad, n.l. antiperistaltische contracties, waarbij *A* en *V* met eene latente periode van normalen duur zich in tegengestelde volgorde samentrokken (fig. 6b plaat II). In hoeverre dit echter tot de door het digitaline teweeggebrachte verschijnselen mag worden gerekend, weet ik niet.

Om het bovenstaande nader toe te lichten, mogen de volgende cijfers dienen. De beteekenis der tabellen is dezelfde als in vorige proeven.

Proef I. *Rana temporaria*. 2 uur 30' het hart uitgesneden; dubbele suspensie. Bij *D* digitaline-oplossing op het hart gedruppeld.

Temperatuur 17° C.

Tijd.	$As-Vs.$	$As_1-As_2.$	$h\ As.$	$h\ Vs.$	Tijd.	$As-Vs.$	$As_1-As_2.$	$h\ As.$	$h\ Vs.$
2.40'	0.18	1.41	2	18	—	0.2	1.25	1.7	16
2.45'	0.17	1.45	2	18	2.56'	0.2	2.21	1.8	12.3
2.50'	0.18	1.5	1.8	17.5	2.57'	0.16	4.9	1.4	8.8
2.55'	0.18	1.55	1.6	16	2.58'	0.15	2.75	1	6.5
<i>D</i>					3.	0.18	2.24	0.5	5
2.55'30"	0.18	1.6	1.6	16.5	3.2'	?	5.76	0.4	4

3 uur 5' stilstand in diastole. Langzamerhand schrijft echter de hefboom die aan den ventrikel verbonden is, hooger op den trommel. Proef afgebroken.

Te 3.2' was $As-Vs$ niet nauwkeurig te bepalen, door de geringe grootte van $h\ As$. $As-Vs$ had toen echter ongeveer dezelfde waarde als te drie uur.

De plotselinge stijging van As_1-As_2 te 2 uur 57' en te 3 uur 2' is waarschijnlijk het gevolg van frequentiehalveering van den boezem, gecombineerd met een negatief chronotrope verandering. Eigenaardig is het, dat $As-Vs$ hierbij nagenoeg onveranderd blijft.

Proef II. Kleine *rana temporaria*. Te 12 uur 50' het hart uitgesneden. Bij *D* digitaline-oplossing op het hart gedruppeld. Dubbele suspensie.

Temperatuur 16° C.

Tijd.	$As-Vs.$	$As_1-As_2.$	$h\ As.$	$h\ Vs.$	Tijd.	$As-Vs.$	$As_1-As_2.$	$h\ As.$	$h\ Vs.$
1.	0.26	3.14	10	21.3	1.7'	0.3	3.86	7.5	12.4
1.5'	0.26	3.13	7.6	20.8	1.9'	0.36	3.5	7	8.7
<i>D</i>					1.11'	0.46	3.56	5.3	6.4
					1.14'	0.52	3.7	5.8	3.3
	0.27	2.47	8	20.8	1.17'	0.6	6.2	5.1	2.5
1.6'	0.3	3.0	8.2	17.9	1.20'	0.57	9.12	4	1.9

Te 1.23 stond het hart in diastole stil. Daarna kwam de ventrikel langzamerhand in systole.

De stilstand schijnt hier alleen het gevolg van een negatief chronotrope werking van het digitaline te zijn.

Proef III. *Groote rana esculenta*. 12 uur 5' het hart uitgesneden en dubbel gesuspendeerd.

Temperatuur 20° C.

Tijd.	$As-Vs.$	$As_1-As_2.$	$h\ As.$	$h\ Vs.$	Tijd.	$As-Vs.$	$As_1-Vs_2.$	$h\ As.$	$h\ Vs.$
12.20'	0.9	1.8	13	22.5	12.40'	0.77	4.86	15	15
<i>D</i>					12.45'	0.86	5.65	15	15.6
12.23'	0.96	1.75	14	23.5	12.50'	1.5	5.3	15.5	15
12.25'	0.98	2.0	13.1	19		1.5	5.4	15.5	15.1
12.30'	0.98	2.4	13	12		∞	5.3	15.5	—
12.32'	0.76	3.71	14	15		∞	5.3	15.4	—
12.34'	0.72	3.78	14.4	15	1.	stilstand in halve systole.			

Langzamerhand contraheert de ventrikel zich nog sterker, doch het hart blijft absoluut in rust. 1 uur 15' vertoonen zich plotseling eene reeks krachtige pulsaties, eerst van A en V , daarna van A alleen, daarna blijft het hart definitief stilstaan.

Dit verloop schijnt te wijzen op een vrij snel optredend negatief dromotroop effect, gecombineerd met een chronotroop effect.

Proef IV. *Rana temporaria*. 11 uur 50' het hart uitgesneden. Dubbele susp.
Temperatuur 16.5° C.

Tijd.	$As-Vs.$	$As_1-As_2.$	$h\ As.$	$h\ Vs.$	Tijd.	$As-Vs.$	$As_1-As_2.$	$h\ As.$	$h\ Vs.$
12.5'	0.3	1.6	15.2	20.6	12.13'	0.27	2.03	16.5	14.4
12.10'	0.36	1.9	15	20.6	12.16'	0.29	2.3	16.6	9.9
<i>D</i>					12.18'	0.26	2.75	17	6.5
12.11'	0.34	1.95	16.7	20.2	12.20'	0.29	8.56	16.2	5.5
12.12'	0.3	1.96	16.4	16.8	12.23'	stilstand in diastole.			

Ook hier gaat na eenigen tijd de ventrikel geleidelijk in systole over, doch het hart blijft volkomen in rust.

De geleidelijke vertraging van den harts slag schijnt er hier op te wijzen, dat de stilstand slechts door een negatief chronotroop effect tot stand komt, te meer daar $As-Vs$ tot aan het einde van de proef iets verkort blijkt te zijn.

Proef V. *Rana temporaria*. 12.10' het hart uitgesneden. Dubbele suspensie.
Temperatuur 18° C.

Tijd.	$As-Vs.$	$As_1-As_2.$	$h As.$	$h Vs.$	Tijd.	$As-Vs.$	$As_1-As_2.$	$h As.$	$h Vs.$
12.15'	0.34	1.6	10.5	17	12.40'	0.47	2.83	9.5	4.5
12.20'	0.34	1.66	11	16.5	12.45'	0.55	3.2	8	4
12.25'	0.36	1.71	12	15.2	12.50'	0.69	3.4	3.5	4.5
12.27'	0.36	1.81	12.5	15	∞	3.4	3.5	—	—
D					∞	3.68	3.36	3.5	4.5
					∞	3.4	3.5	—	—
	12.28'	0.34	1.71	13.5	12.55'	∞	3.55	2.7	—
	12.29'	0.38	1.73	13	∞	3.5	2.7	—	—
	12.30'	0.39	1.84	12	12.58'	∞	6.6	2.3	—
12.35'	0.4	2.5	11	4.5	1.	stilstand in diastole.			

De primaire chronotrope veranderingen blijken hier niet zeer sterk te zijn. De geleiding wordt echter vertraagd en verzwakt. Te 12.50' is de ventrikelsrhythmus gehalveerd, eenige minuten later is de ventrikel tot rust gekomen, en nu schijnt ook de boezemsrhythmus gehalveerd te worden (12.58').

Daarna blijft ook de boezem in rust.

Het resultaat der in dit hoofdstuk beschreven experimenten meen ik aldus te kunnen samenvatten:

Door het **muscarine** wordt niet de vagus geprikkeld, doch de hartspier verlamd, dikwijls na eene voorafgaande geringe prikkeling. Deze prikkeling uit zich in eene versnelling van den hartslag, die langen tijd kan duren, in eene verhooging van de contractiecurven van boezem en kamer (vooral van den boezem) en in eene geringe versnelling van de geleiding van den prikkel van boezem op kamer.

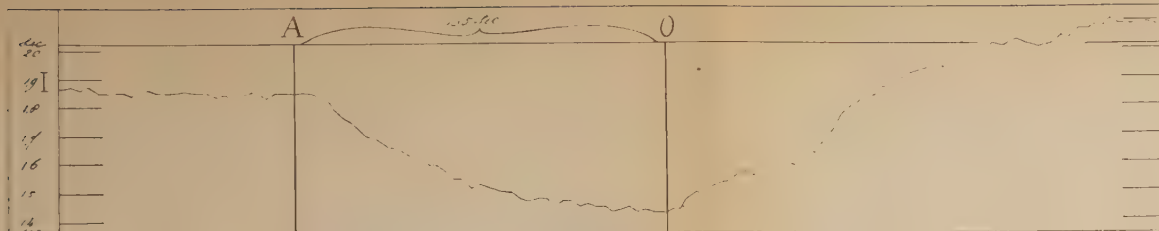
De verlamming uit zich door verlaging der contractiecurven van boezem en kamer, doch vooral door vertraging en verzwakking van de geleiding van boezem op kamer en van sinus op boezem. Deze negatief dromotrope werking voert tot verlenging van $As-Vs$, daarna tot halveering van den rhythmus van den ventrikel en van de atriën. Niet alleen in de blockvezelen, doch ook in den spierwand van den ventrikel zelf wordt de prikkel trager en sterk verzwakt voortgeleid.

De stilstand in diastole is zoowel bij het uitgesneden als bij het in situ normaal met bloed gevulde hart toe te schrijven aan deze negatief dromotrope werking van het muscarine, die het geheele vergiftigingsproces beheerscht.

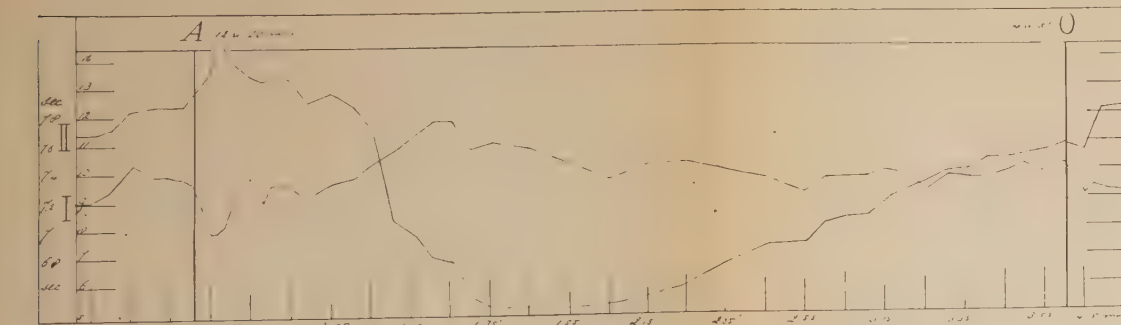
Het **digitaline** werkt ook negatief dromotroop, doch dikwijls slechts in geringe mate. In den beginne werkt het positief chronotroop, doch reeds na eenige minuten gaat deze werking over in eene negatief chronotrope, en deze is het die in de meeste gevallen den diastolischen stilstand, waarin het hart na langere inwerking geraakt, verklaart. Juist door deze negatief chronotrope werking komt de verzwakking der geleiding minder tot haar recht, daar dan ventrikel en atriën gelegenheid hebben om zich na eene contractie geheel te herstellen voor de volgende prikkel van den sinus hen bereikt. Is de polsvertraging slechts gering, dan treedt de negatief dromotrope werking meer op den voorgrond, en kan dan tot halveering van den rhythmus en secundaire polsvertraging voeren.

Na langdurige inwerking geraakt het hart, vooral de ventrikel, in eene tonische contractie, die langzamerhand sterker wordt, en den diastolischen stilstand in een systolischen verandert.

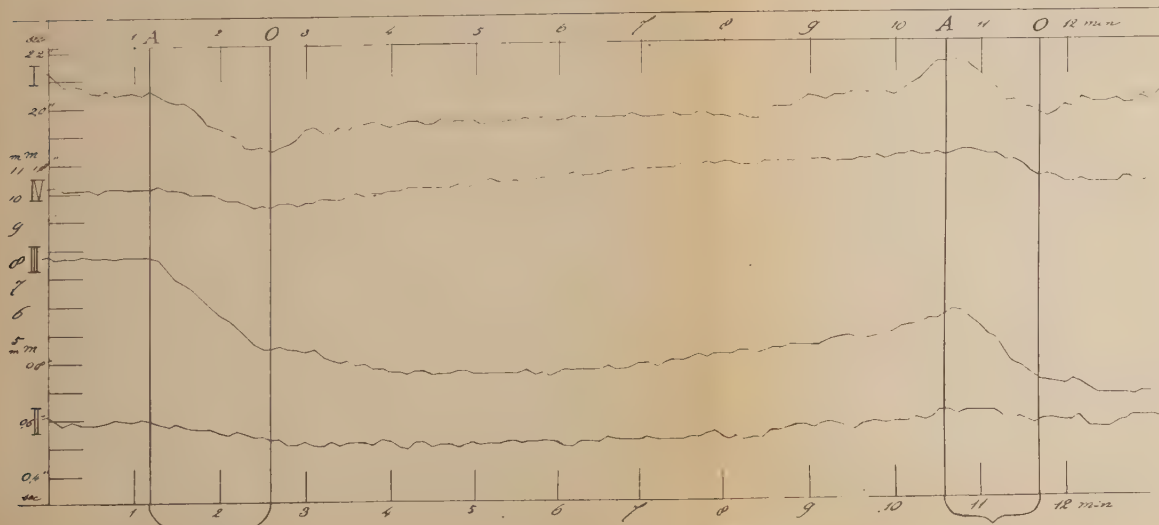
Ook de groote hartsvenen vertoonen deze tonische contractie. De contractiecurven van A en V zijn bij het begin der vergiftiging vergroot, de tonische contractietoestand van den ventrikel uit zich reeds spoedig door verhooging van de voetpunten der curven en door langeren duur der systole.



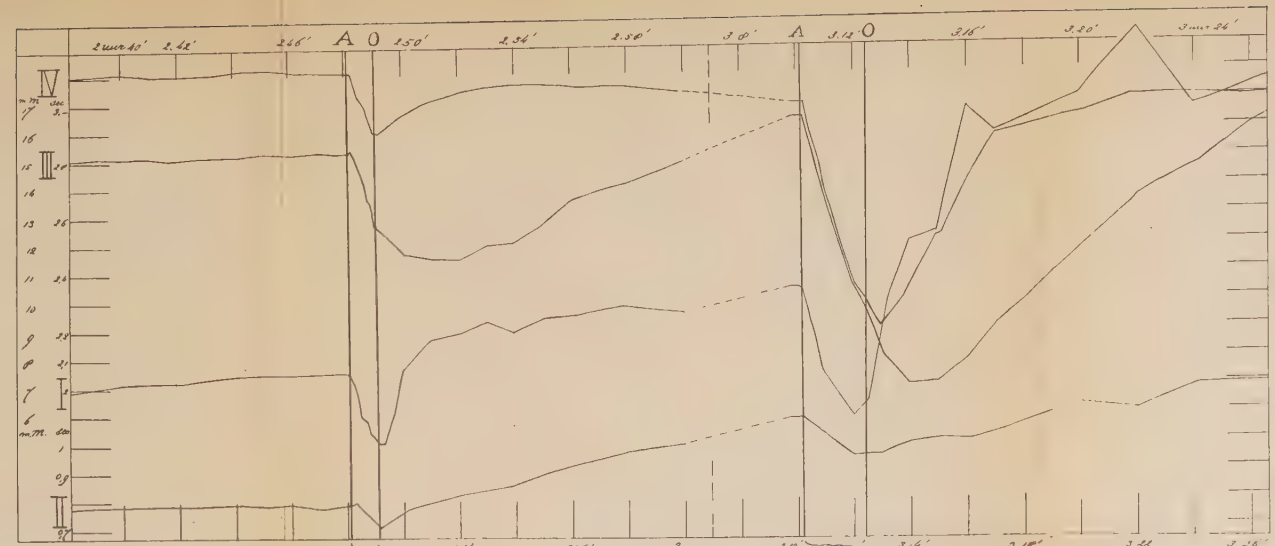
PROEF VIII.



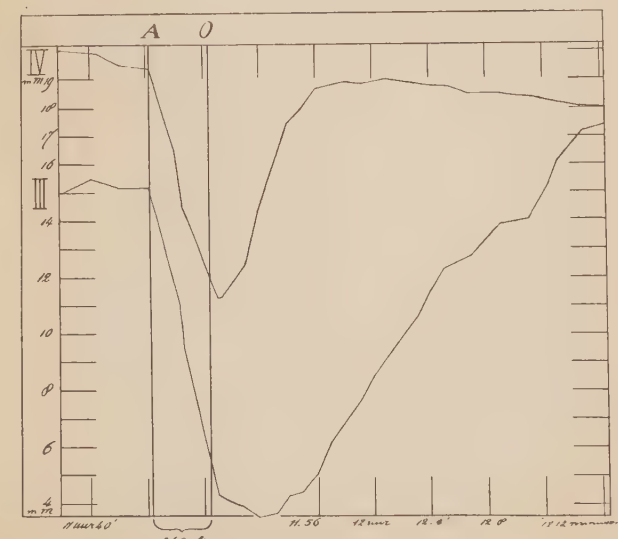
PROEF XVII.



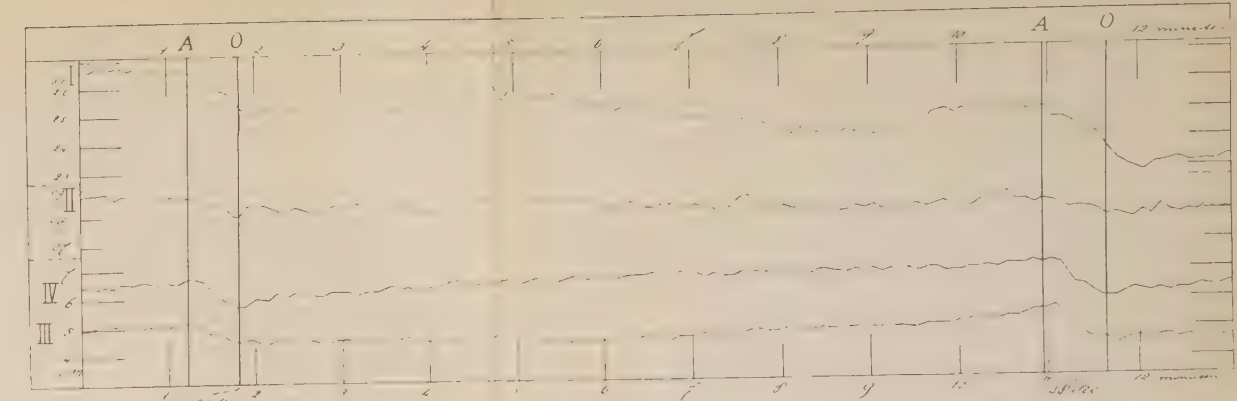
PROEF V.



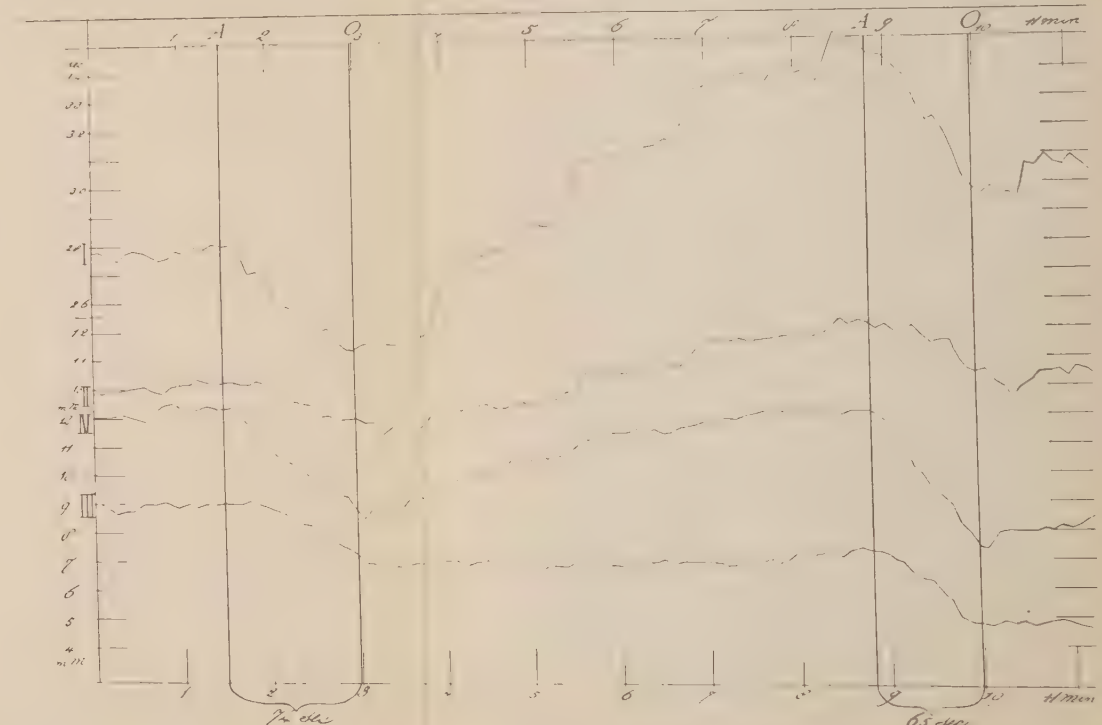
PROEF VII.



PROEF XI.



PROEF VI.



PROEF IV.

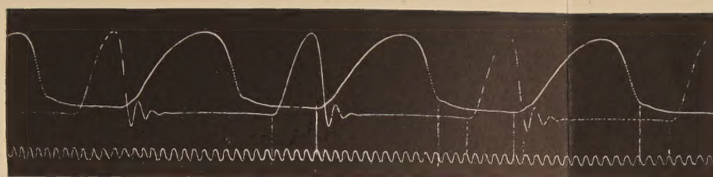


FIG. 1A.

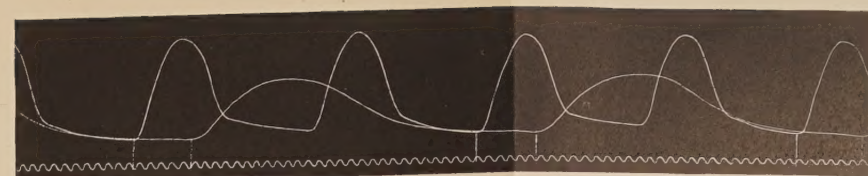


FIG. 1B.

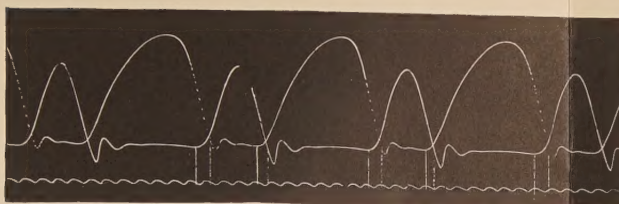


FIG. 2A.

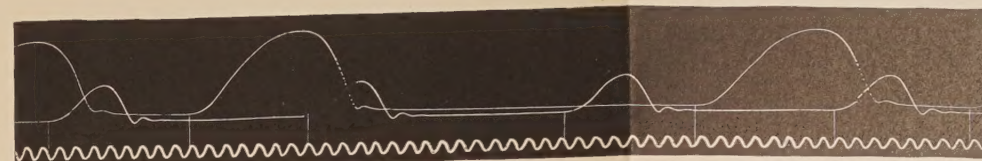


FIG. 2B.

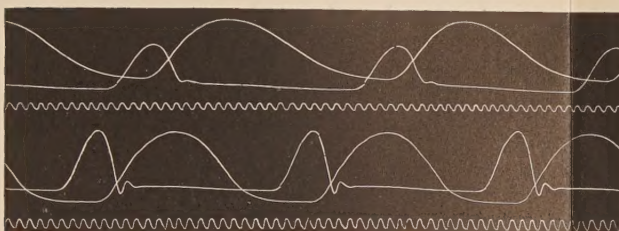


FIG. 4B.

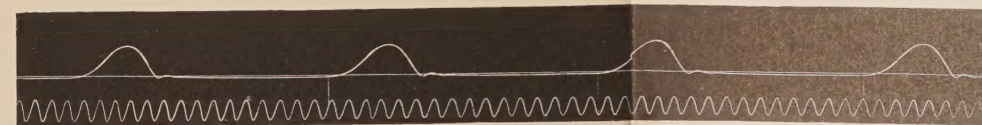


FIG. 2C.

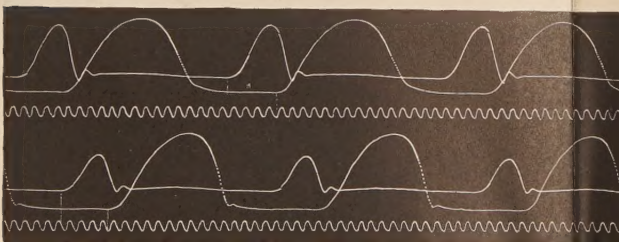


FIG. 4A.

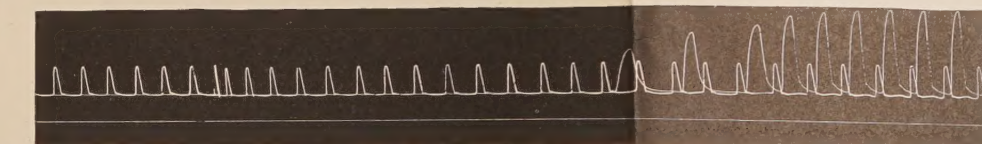


FIG. 3B.

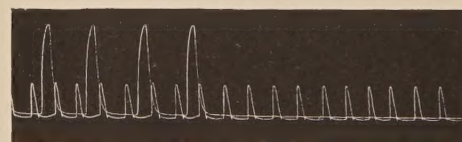


FIG. 3A.

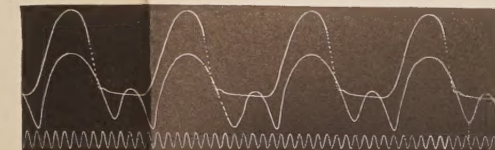


FIG. 5A.

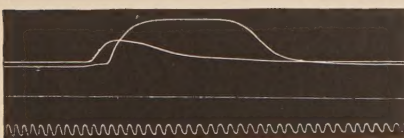


FIG. 7.



FIG. 5B.



FIG. 5C.



FIG. 6B.



FIG. 6A.

